

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Mucosolvan tablety  
30 mg  
ambroxólium-chlorid

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 30 mg ambroxólium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

1 tableta obsahuje 171 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Okrúhle biele ploché tablety so skosenými hranami, na jednej strane s vyrazeným kódom „67C“ nad a pod deliacou ryhou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Sekretolytická liečba akútnych a chronických bronchopulmonálnych ochorení, sprevádzaných narušenou tvorbou väzkého prieduškového hlienu a jeho sťaženým transportom a vylučovaním.

Liek je určený pre dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí: 1 tableta 3-krát denne

Terapeutický účinok možno zvýšiť podaním 2 tabliet 2-krát denne.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Tablety sa majú zapíť tekutinou.

Mucosolvan tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Všeobecne

Ak sa príznaky akútneho respiračného ochorenia nezlepšia do 7 dní alebo sa naopak počas liečby zhoršia, treba vyhľadať lekára.

#### 4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na ambroxólium-chlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hlásené boli závažné kožné reakcie, ako je multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), súvisiace s podávaním ambroxólium-chloridu. Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy progresívnej kožnej vyrážky (niekedy spojené s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), liečba ambroxólium-chloridom sa má okamžite prerušiť a má sa vyhľadať lekárska pomoc.

V prípade poruchy funkcie obličiek alebo závažnej hepatopatie sa môžu Mucosolvan tablety užívať len po konzultácii s lekárom. Tak ako pri iných liekoch metabolizovaných v pečeni s následnou renálnou elimináciou, pri závažnej renálnej insuficiencii možno očakávať kumuláciu metabolitov ambroxolu, ktoré sa tvoria v pečeni.

Tento liek obsahuje 171 mg laktózy v jednej tablete, čo zodpovedá 684 mg laktózy v maximálnej odporúčanej dennej dávke (4 tablety). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Po podaní ambroxólium-chloridu sa zvyšujú koncentrácie antibiotík (amoxicilín, cefuroxím, erytromycín) v bronchopulmonálnom sekréte a v spúte.

S opatnosťou treba postupovať, ak sa ambroxólium-chlorid podáva spolu s antitusikami, nakoľko vzniká riziko nahromadenia hlienu ako dôsledok útlmu reflexu kašľa, preto sa ich súbežné užívanie s ambroxólium-chloridom neodporúča.

Nehlásili sa žiadne klinicky relevantné nežiaduce interakcie s inými liekmi.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Ambroxólium-chlorid prechádza placentárnou bariérou. V predklinických štúdiách sa nezistili priame ani nepriame škodlivé vplyvy na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, priebeh pôrodu alebo postnatálny vývoj.

Rozsiahle klinické pozorovania po 28. týždni gravidity nepreukázali žiadne škodlivé účinky na plod. Napriek tomu sa musia dodržiavať bežné opatrenia týkajúce sa užívania liekov v gravidite. Užívanie Mucosolvanu tabliet, najmä počas prvého trimestra, sa neodporúča.

##### Dojčenie

Ambroxólium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. Užívanie Mucosolvanu tabliet sa neodporúča dojčiacim matkám, i napriek tomu, že sa nepredpokladá výskyt nežiaducich účinkov u dojčených detí.

##### Fertilita

V predklinických štúdiách sa nezistili priame ani nepriame škodlivé vplyvy z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Z údajov po uvedení lieku na trh nie sú žiadne dôkazy o ovplyvnení schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nevykonali sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov podľa konvencií MedDRA:

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	z dostupných údajov

##### Poruchy imunitného systému

Zriedkavé:	reakcie z precitlivenosti
Neznáme:	anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, angioedém a pruritus

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté:	nauzea
Menej časté:	hnačka, vracanie, porucha trávenia, bolesť brucha

##### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé:	vyrážka, urtikária
Neznáme:	závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy) (pozri časť 4.4)

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

Doteraz sa nehlásili žiadne špecifické príznaky predávkovania u ľudí. Na základe informácií o náhodnom predávkovaní a/alebo hlásení o medikačných chybách (chyby v liečbe) boli pozorované príznaky predávkovania zhodné so známymi nežiaducimi účinkami Mucosolvanu, ktoré sa vyskytli pri odporúčanom dávkovaní a môžu si vyžadovať symptomatickú liečbu.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitusiká a lieky proti nachladnutiu, mukolytiká, ATC kód: R05CB06

Predklinické štúdie ukázali, že ambroxólium-chlorid, liečivo Mucosolvanu tablety, zvyšuje vylučovanie hlienu z dýchacích ciest. Zlepšuje tvorbu pľúcneho surfaktantu a stimuluje činnosť riasiniek. Tieto účinky vedú k zlepšeniu pohybu a transportu hlienu (mukociliárneho klirensu). Zlepšenie mukociliárneho klirensu sa preukázalo v klinických farmakologických štúdiách. Zlepšenie exkrécie tekutín a mukociliárneho klirensu uľahčuje vykašliavanie a zmierňuje kašeľ.

U pacientov, ktorí majú chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (CHOCHP), viedla dlhodobá liečba (6 mesiacov) Mucosolvanom (Mucosolvan Long Effect, kapsuly s predĺženým uvoľňovaním, 75 mg) k signifikantnému zníženiu exacerbácií, čo bolo očividné po 2 mesiacoch liečby. Pacienti v skupine liečenej Mucosolvanom prekonali významne menej dní s prejavmi ochorenia a mali menej dní

s potrebou antibiotickej liečby. V porovnaní s placebom viedla liečba Mucosolvanom Long Effect aj k štatisticky významnému zlepšeniu symptómov (ťažkosti s vykašliavaním, kašeľ, dyspnoe, auskultačné znaky).

Lokálny anestetický účinok ambroxólium-chloridu sa sledoval na modeli králičieho oka, čo možno vysvetliť vlastnosťou blokovat' sodíkový kanál. *In vitro* sa preukázalo, že ambroxólium-chlorid blokuje klonované neuronové sodíkové kanály. Väzba bola reverzibilná a závisela od koncentrácie.

Zistilo sa, že vylučovanie cytokínu z krvi, ale aj z mononukleárnych a polymorfonukleárnych buniek viazaných na tkanivo, sa výrazne znížilo ambroxólium-chloridom *in vitro*.

V klinických štúdiách s pacientmi s bolesťou hrdla sa výrazne znížila bolesť hltana a sčervenanie.

Tieto farmakologické vlastnosti sú v súlade s doplnkovými pozorovaniami v klinických štúdiách účinnosti liečby symptómov horných dýchacích ciest ambroxólium-chloridom, ktoré viedli k rýchlej úľave od bolesti a po inhalácii k úľave bolesti súvisiacej s nepohodlným stavom bolesti v oblasti uší – nosa – priehradnice.

Po podaní ambroxólium-chloridu sa zvyšujú koncentrácie antibiotík (amoxicilín, cefuroxím, erytromycín) v bronchopulmonálnom sekréte a v spúte.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Absorpcia všetkých perorálnych foriem ambroxólium-chloridu s okamžitým uvoľňovaním je rýchla a úplná, s linearitou dávky v terapeutickom rozmedzí. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú počas 1 až 2,5 hodín po perorálnom podaní pri forme s okamžitým uvoľňovaním a pri forme s pomalým uvoľňovaním s mediánom 6,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť po podaní 30 mg tablety bola 79 %. Kapsula s pomalým uvoľňovaním vykázala relatívnu biologickú dostupnosť 95 % (normalizovaná dávka) v porovnaní s dennou dávkou 60 mg (30 mg dvakrát denne) podávanou vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním.

### Distribúcia

Distribúcia ambroxólium-chloridu z krvi do tkanív je rýchla a výrazná, s maximálnou koncentráciou liečiva zistenou v pľúcach. Distribučný objem po perorálnom podaní lieku sa stanovil na 552 l. V terapeutickom rozmedzí bola zistená väzba na plazmatické bielkoviny približne 90 %.

### Biotransformácia a eliminácia

Približne 30 % perorálne podanej dávky sa eliminuje prostredníctvom metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Ambroxólium-chlorid sa primárne metabolizuje v pečeni glukuronidáciou a premenou na kyselinu dibromo-antranilovú (približne 10 % z dávky) a na ďalšie menej významné metabolity. Štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene ukázali, že CYP3A4 je zodpovedný za metabolizmus ambroxólium-chloridu na kyselinu dibromo-antranilovú.

Počas 3 dní po perorálnom podaní lieku sa približne 6 % dávky vyskytuje vo voľnej forme, pričom približne 26 % dávky sa vylučuje v konjugovanej forme močom. Ambroxólium-chlorid sa eliminuje s terminálnym polčasom eliminácie približne 10 hodín. Celkový klírens dosahuje hodnotu 660 ml/min, pričom renálny klírens predstavuje približne 8 % celkového klírnsu. Bolo odhadnuté, že množstvo dávky vylúčenej močom po 5 dňoch predstavuje približne 83 % celkovej dávky (rádioaktivity).

### Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

U pacientov s poruchou funkcie pečene je eliminácia ambroxólium-chloridu znížená, čo má za následok približne 1,3 až 2-násobne vyššie plazmatické koncentrácie. Vzhľadom na vysoké terapeutické rozmedzie ambroxólium-chloridu nie je potrebná úprava dávkovania.

### Iné

Nezistilo sa, že by vek a pohlavie ovplyvňovali farmakokinetiku ambroxólium-chloridu v klinicky relevantnom rozsahu, a preto nie je potrebná úprava dávkovacieho režimu.

Zistilo sa, že príjem potravy nemá vplyv na biologickú dostupnosť ambroxólium-chloridu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Ambroxólium-chlorid má veľmi nízky index akútnej toxicity.

V štúdiách s opakovaným podávaním sa po podaní perorálnej dávky 150 mg/kg/deň (u myši, 4 týždne), 50 mg/kg/deň (u potkanov, 52 a 78 týždňov), 40 mg/kg/deň (u králikov, 26 týždňov) a 10 mg/kg/deň (u psov, 52 týždňov) nepozorovali žiadne hladiny nežiaducich účinkov (NOAEL, no observed adverse effect levels). Nedetegovali sa žiadne cieľové orgány z hľadiska toxicity.

Štúdie toxicity pri 4-týždňovom intravenóznom podávaní ambroxólium-chloridu u potkanov (s dávkami 4, 16 a 64 mg/kg/deň) a u psov (s dávkami 45, 90 a 120 mg/kg/deň (infúzie 3 hod./deň)) nepreukázali žiadnu závažnú lokálnu ani systémovú toxicitu vrátane histopatológie. Všetky nežiaduce účinky boli reverzibilné.

Ambroxólium-chlorid nevykazoval ani embryotoxický ani teratogénny účinok pri testovaných perorálnych dávkach do 3000 mg/kg/deň u potkanov a do 200 mg/kg/deň u králikov. Fertilita samcov a samíc potkanov nebola ovplyvnená pri dávkach do 500 mg/kg/deň.

Hodnota NOAEL v štúdiách počas perinatálneho a postnatálneho vývoja bola 50 mg/kg/deň. Dávka 500 mg/kg/deň ambroxólium-chloridu bola mierne toxická pre samice a mláďatá, čo sa prejavilo zníženým prírastkom telesnej hmotnosti a zníženým počtom mláďat.

Štúdie genotoxicity *in vitro* (Amesov test a test chromozomových aberácií) a *in vivo* (mikronukleový test na myšiach) neodhalili žiadny mutagénny potenciál ambroxólium-chloridu.

Ambroxólium-chlorid nevykazoval žiadny tumorogénny potenciál v štúdiách karcinogenity u myši (50, 200 a 800 mg/kg/deň) a potkanov (65, 250 a 1 000 mg/kg/deň), ktorým sa podával spolu s výživou počas 105 respektíve počas 116 týždňov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý  
stearan horečnatý  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2021/01688-TR

Uchovávajte pri teplote do 25 °C na suchom mieste.  
Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/Al blister alebo PVC/PVDC/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 20 alebo 50 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.  
Einsteinova 24  
851 01 Bratislava  
Slovenská republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

52/0243/02-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 05. novembra 2002  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. decembra 2007

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021