Mucosolvan Hustensaft 30 mg/5 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mucosolvan Hustensaft 30 mg/5 ml

Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Lösung enthalten 30 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzoesäure und 28,75 mg Propylenglycol (Bestandteil der Aromen) pro 5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Farblose Flüssigkeit mit aromatischem Geruch

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder bis 2 Jahre:
Es werden 2-mal täglich je 1,25 ml Lösung eingenommen (entsprechend 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren:
Es werden 3-mal täglich je 1,25 ml Lösung eingenommen (entsprechend 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren:
Es werden 2 – 3-mal täglich je 2,5 ml Lösung eingenommen (entsprechend 30 – 45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:
In der Regel werden während der ersten 2 – 3 Tage 3-mal täglich je 5 ml Lösung eingenommen (entsprechend 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach werden 2-mal täglich je 5 ml Lösung (entsprechend 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

Bei der Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ist eine Steigerung der Wirksamkeit gegebenenfalls durch die Gabe von 2-mal täglich je 10 ml Lösung (entsprechend 120 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) möglich.

Auf ärztliche Anweisung ist die Dauer der Anwendung prinzipiell nicht begrenzt. Die Patienten werden in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, dass ohne ärztlichen Rat Mucosolvan Hustensaft 30 mg/5 ml nicht länger als 4 – 5 Tage eingenommen werden soll.

Art der Anwendung
Mucosolvan Hustensaft 30 mg/5 ml wird zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Hilfe der beigefügten Dosierhilfe (Messbecher) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ambroxolhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mucosolvan Hustensaft 30 mg/5 ml darf bei Kindern unter 2 Jahren nur auf ärztliche Anweisung hin angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/ toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Daher sollte im Falle von Symptomen oder Anzeichen eines progredienten Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte Mucosolvan Hustensaft 30 mg/5 ml wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion oder einer schweren Leberkrankheit darf Mucosolvan nur auf ärztliche Anweisung hin eingenommen werden. Wie für jedes Arzneimittel mit hepatischer Metabolisierung und anschließender renaler Elimination kann bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz eine Akkumulation der in der Leber gebildeten Metaboliten von Ambroxol erwartet werden.

Benzoesäure kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei kombinierter Anwendung von Mucosolvan Hustensaft 30 mg/5 ml mit Antitussiva kann bei Patienten mit vorliegenden Atemwegserkrankungen, die mit einer Hypersekretion von Schleim einhergehen, wie zystische Fibrose oder Bronchiektasie, aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein (gefährlicher) Sekretstau entstehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Ambroxolhydrochlorid passiert die Plazentaschranke. Nichtklinische Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Umfangreiche klinische Erfahrungen nach der 28. Schwangerschaftswoche ergaben keinen Hinweis auf schädliche Auswirkungen auf den Fötus. Trotzdem sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft beachtet werden. Insbesondere im ersten Trimester wird die Anwendung von Mucosolvan nicht empfohlen.

Stillzeit
Der Wirkstoff Ambroxol geht im Tierversuch in die Muttermilch über. Eine Anwendung während der Stillzeit ist nicht empfohlen.

Fertilität
Nichtklinische Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Hinweise für eine Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; entsprechende Studien sind nicht durchgeführt worden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Nicht bekannt:	anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem und Juckreiz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten:	Hautausschlag, Urtikaria
Nicht bekannt:	Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Geschmacksstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Übelkeit, Taubheitsgefühl im Mund
Gelegentlich:	Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit
Selten:	Trockenheit im Hals
Sehr selten:	Sialorrhö

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig:	Taubheitsgefühl im Rachen

Mucosolvan Hustensaft 30 mg/5 ml

Nicht bekannt: Dyspnoe (als Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber, Schleimhautreaktionen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Spezifische Symptome einer Überdosierung sind bis jetzt nicht berichtet worden. Die bei versehentlicher Überdosierung oder Arzneimittelverwechselung beobachteten Symptome stimmen mit den Nebenwirkungen, die bei der empfohlenen Dosierung auftreten können, überein und können eine symptomatische Behandlung erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mukolytika
ATC-Code: R05CB06

In vorklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ambroxolhydrochlorid, der Wirkstoff in Mucosolvan, den Anteil des serösen Bronchialsekretes steigert. Ambroxolhydrochlorid steigert zudem die Surfactant-Produktion durch direkten Angriff an den Pneumozyten Typ 2 der Alveolen und den Clarazellen im Bereich der kleinen Atemwege und stimuliert die Aktivität des Flimmerepithels. Aus diesen Wirkungen resultiert eine verminderte Viskosität des Schleims und ein verbesserter Abtransport (mukoziliäre Clearance). In klinisch-pharmakologischen Studien konnte die verbesserte mukoziliäre Clearance nachgewiesen werden.
Die gesteigerte Ausscheidung von dünnflüssigem Sekret und die Verbesserung der mukoziliären Clearance unterstützen die Expektoration und erleichtern das Abhusten.

Eine Langzeitanwendung (6 Monate) von Mucosolvan (Mucosolvan® Retardkapseln 75 mg) bei COPD-Patienten führte nach einem Behandlungszeitraum von 2 Monaten zu einer signifikanten Reduktion von Exazerbationen. Die mit Mucosolvan behandelten Patienten hatten signifikant weniger Krankheitsausfalltage und die Therapiedauer mit Antibiotika konnte reduziert werden. Im Vergleich zum Placebo zeigte die Behandlung mit Mucosolvan Retardkapseln eine statistisch signifikante Besserung der Symptomatik hinsichtlich der Expektorationsbeschwerden, Husten, Dyspnoe und auskultatorischen Zeichen.

Die lokalanästhetische Wirkung von Ambroxolhydrochlorid wurde am Kaninchenauge untersucht. Sie rührt wahrscheinlich von der blockierenden Eigenschaft auf die Natriumkanäle her. Ambroxolhydrochlorid blockiert *in vitro* die hyperpolarisierten Kanäle an geklonten spannungsabhängigen neuronalen Natriumkanälen. Die Bindung war reversibel und konzentrationsabhängig.

In vitro konnte festgestellt werden, dass Ambroxolhydrochlorid einen antiinflammatorischen Effekt hat. So wurde die Zytokinfreisetzung aus mononukleären und polymorphonukleären Zellen des Blutes und des Gewebes durch Ambroxolhydrochlorid *in vitro* signifikant reduziert.

In klinischen Studien an Patienten mit einer Halsentzündung konnte gezeigt werden, dass Ambroxolhydrochlorid appliziert als 20 mg Lutschtablette den Schmerz und die Rötung im Hals signifikant reduziert.

Diese pharmakologischen Eigenschaften stehen im Einklang mit der zusätzlichen Beobachtung von schneller Schmerzlinderung, die bei der inhalativen Ambroxol-Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege in klinischen Wirksamkeitsstudien gemacht wurde.

Nach Anwendung von Ambroxolhydrochlorid werden die Konzentrationen der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin und Doxycyclin im Sputum und im Bronchialsekret gesteigert. Eine klinische Relevanz konnte daraus bisher nicht abgeleitet werden.

Antivirale Eigenschaften in *in vitro* Untersuchungen und Tiermodellen:
In *in vitro* Untersuchungen mit menschlichen trachealen Epithelzellen ist eine Verminderung der Replikation des Rhinovirus (RV 14) beobachtet worden.

Nach Vorbehandlung mit Ambroxol wurde in einem respiratorischen Tiermodell in der Maus eine Verminderung der Replikation des Influenza A Virus beobachtet.
Eine klinische Relevanz konnte daraus bisher nicht abgeleitet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Resorption von Ambroxolhydrochlorid aus schnell freisetzenden oralen Darreichungsformen erfolgt schnell und vollständig bei Dosislinearität im therapeutischen Bereich. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 1 bis 2,5 Stunden nach der Gabe von sofort freisetzenden Darreichungsformen und nach einem Median von 6,5 Stunden nach der Gabe von langsam freisetzenden Darreichungsformen erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach der Einnahme einer 30 mg Tablette beträgt 79 %. Die Retardkapsel zeigte eine relative Verfügbarkeit von 95 % (Dosis-bezogen) im Vergleich zu den Tabletten mit unveränderter Wirkstoff-Freigabe (60 mg Tagesdosis, 2 × täglich 30 mg).

Nahrungsmittel haben keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Ambroxolhydrochlorid.

Verteilung
Die Verteilung von Ambroxolhydrochlorid vom Blut ins Gewebe ist schnell und ausgeprägt, dabei wird die höchste Konzentration der aktiven Substanz in der Lunge gefunden. Das geschätzte Verteilungsvolumen nach oraler Verabreichung beträgt 552 Liter. Im therapeutischen Bereich beträgt die Bindung an Plasmaproteine ca. 90 %.

Biotransformation
Ungefähr 30 % der oral verabreichten Dosis wird durch den First-pass-Metabolismus abgebaut.
Ambroxolhydrochlorid wird primär in der Leber durch Glukuronidierung und Spaltung zu Dibromanthranilsäure (ungefähr 10 % der Dosis) metabolisiert. Durch Studien an humanen Lebermikrosomen konnte nachgewiesen werden, dass CYP3A4 für die Metabolisierung von Ambroxolhydrochlorid zu Dibromanthranilsäure verantwortlich ist.

Elimination
Nach 3 Tagen oraler Verabreichung wird Ambroxolhydrochlorid zu ungefähr 6 % unverändert und zu ca. 26 % in Form seiner Konjugate renal eliminiert.
Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Ambroxolhydrochlorid beträgt ca. 10 Stunden. Die totale Clearance beläuft sich im Bereich von 660 ml/min, wobei die renale Clearance ca. 8 % der totalen Clearance ausmacht. Nach 5 Tagen werden schätzungsweise 83 % der Gesamtdosis (radioaktiv markiert) mit dem Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Elimination von Ambroxolhydrochlorid reduziert. Daraus resultieren ungefähr 1,3- bis 2-fach höhere Plasmaspiegel. Wegen der hohen therapeutischen Breite des Wirkstoffes ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Ambroxolhydrochlorid wird weder durch Alter noch durch Geschlecht im klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst. Eine Abweichung von der empfohlenen Dosierung ist somit nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Ambroxol hat einen niedrigen Index akuter Toxizität.

Toxizität bei wiederholter Gabe
Orale Anwendung: In Studien mit wiederholten Dosen bei Ratten (52 und 78 Wochen), Kaninchen (26 Wochen), Mäusen (4 Wochen) und Hunden (52 Wochen) wurden keine toxikologischen Zielorgane entdeckt. Der „no observed adverse effect level“ (NOAEL) war 50 mg/kg/Tag bei der Ratte, 40 mg/kg/Tag beim Kaninchen, 150 mg/kg/Tag bei der Maus und 10 mg/kg/Tag beim Hund.

Intravenöse Anwendung: Toxizitäts-Studien mit Ambroxolhydrochlorid über 4 Wochen bei Ratten (4, 16 und 64 mg/kg/Tag [Infusionen 3 Stunden/Tag]) und bei Hunden (45, 90 und 120 mg/kg/Tag [Infusionen 3 Stunden/Tag]) zeigten keine schwere lokale und systemische Toxizität einschließlich Histopathologie. Alle unerwünschten Ereignisse waren reversibel.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
Ambroxolhydrochlorid war bei getesteten oralen Dosen bis zu 3.000 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 200 mg/kg/Tag bei Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen. Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten war bis zu 1.500 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.
Der NOAEL in einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung war 50 mg/kg/Tag. Bei 500 mg/kg/Tag war Ambroxolhydrochlorid leicht toxisch für Muttertiere und Jungtiere (verzögerte Entwicklung des Körpergewichtes und reduzierte Wurfgröße).

Genotoxizität
Studien zur Genotoxizität *in vitro* (Ames- und Chromosomenaberrations-Test) und in vivo (Mikronukleus-Test an der Maus) ließen kein genotoxisches Potenzial von Ambroxolhydrochlorid erkennen.

Kanzerogenität
Ambroxolhydrochlorid zeigte in Studien zur Kanzerogenität an Mäusen (50, 200 und 800 mg/kg/Tag) und Ratten (65, 250 und 1.000 mg/kg/Tag) bei Gabe als Zusatz zur Nahrung über jeweils 105 bzw. 116 Wochen kein Tumor erzeugendes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoesäure, Hydroxyethylcellulose, Sucralose, Aromastoffe (enthalten Propylenglycol), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nach Anbruch der Flasche beträgt die Haltbarkeit noch 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit kindergesichertem Schraubverschluss und Messbecher

Packungsgrößen:
Packung mit 100 ml
Packung mit 200 ml
Packung mit 250 ml
Klinikpackung mit 1000 ml
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

A. Nattermann & Cie. GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com
www.mucosolvan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

14145.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. Oktober 1992/23. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt