

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mucosolvan® Injektionslösung
15 mg/2 ml

Wirkstoff: Ambroxolhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 15 mg Ambroxolhydrochlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intravenösen Anwendung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen, wie akute Schübe chronischer Bronchitiden, Bronchiektasien, asthmoide Bronchitiden und Asthma bronchiale, bei denen eine orale Behandlung mit Ambroxol nicht möglich ist.

Zur Förderung der pulmonalen Surfactant-Produktion bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit Atemnotsyndrom.

Prophylaktische Gabe bei Intensivpatienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen zur Reduktion der postoperativen Atelektasenbildung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Sekretolyse:

Im Allgemeinen hat sich bei Erwachsenen die Gabe von 2-3 x 1 Ampulle pro Tag bewährt.

In schweren Fällen kann die Einzeldosis verdoppelt werden.

Bei Kindern gelten 1,2-1,6 mg Ambroxolhydrochlorid pro kg Körpergewicht als Tagesrichtdosis.

Folgendes Dosierungsschema hat sich bewährt:

0-2 Jahre	2 x täglich	½ Ampulle
2-5 Jahre	3 x täglich	½ Ampulle
über 5 Jahre	2-3 x täglich	1 Ampulle

Über die Dauer der Anwendung sollte individuell nach Krankheitsverlauf entschieden werden.

Zur Förderung der pulmonalen Surfactant-Produktion bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit Atemnotsyndrom:

Es hat sich eine Dosierung von 30 mg Ambroxolhydrochlorid pro kg Körpergewicht und Tag bewährt. Die Verabreichung sollte in vier Einzelgaben langsam i. v. erfolgen. Dabei wird die Anwendung der Einzeldosis mittels intravenöser Infusion über mindestens 5 Minuten über eine Spritzenpumpe sowie eine Behandlungsdauer von 5 Tagen empfohlen.

Zur Atelektasenprophylaxe:

Für die prophylaktische Gabe bei Intensivpatienten wird bei Erwachsenen 1 g Ambroxolhydrochlorid 1 x täglich über mindestens 3-4 Stunden infundiert. Die Therapie erfolgt 3 Tage vor, am Tag der Operation und 2 Tage nach der Operation.

Die Verwendung einer höher konzentrierten Darreichungsform (z. B. Infusionslösungskonzentrat mit 1.000 mg Ambroxolhydrochlorid/50 ml) wird empfohlen.

Art der Anwendung

Die Applikation der Mucosolvan Injektionslösung soll langsam über 5 Minuten i. v. erfolgen. Im Dauertropf können 1-6 Ampullen Mucosolvan Injektionslösung zu 250-500 ml physiologischer Kochsalzlösung 0,9% oder Ringerlösung zugemischt werden. Sollten diese beiden Lösungen nicht verfügbar sein, kann alternativ auch eine 5%ige Glucose-Lösung verwendet werden. Bei Verwendung von 5%iger Glucose-Lösung muss die Zumischung unmittelbar vor der Anwendung erfolgen. Bezüglich der Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung zur Infusion siehe Abschnitt 6.3.

Über die Dauer der Anwendung sollte individuell nach Indikation und Krankheitsverlauf entschieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

Mucosolvan Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ambroxolhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mucosolvan Injektionslösung darf bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Eine zu rasche intravenöse Gabe kann sehr selten Kopfschmerzen, Müdigkeit, Bein-schwere und Zerschlagenheit hervorrufen.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) darf Mucosolvan Injektionslösung wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion oder einer schweren Leberkrankheit sollte Mucosolvan mit Vorsicht verabreicht 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.

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 Hautauschlags (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid unverzüglich

beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Mucosolvan Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden bisher keine klinisch relevanten nachteiligen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berichtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mucosolvan mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die gleichzeitige Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Ambroxol überschreitet die Plazentaschranke. Tierstudien zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung.

Umfangreiche klinische Erfahrungen nach der 28. Schwangerschaftswoche haben keine Hinweise für schädliche Auswirkungen auf den Fetus ergeben. Dennoch sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich einer Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft zu beachten. Insbesondere während des ersten Schwangerschaftsdrittels wird die Anwendung von Mucosolvan Injektionslösung nicht empfohlen.

Stillzeit

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

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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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/toxisch epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose)

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Obstipation, vermehrter Speichelfluss, Trockenheit im Hals
Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Bauchschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Rhinorrhoe, Dyspnoe (als Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dysurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Temperaturanstieg mit Schüttelfrost, 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 Arzneimittelverwechslung 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:
ATC-Code R05CB06: Mukolytika
ATC-Code R07AA03: Surfactant-Präparate

In vorklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ambroxolhydrochlorid, der Wirkstoff von Mucosolvan, den Anteil des serösen Bronchialsekretes steigert. Ambroxolhydrochlorid steigert die Surfactant-Produktion und stimuliert die Aktivität des Flimmerepithels. Aus diesen Wirkungen resultiert ein verbesserter Fluss und Transport des Schleims (mukoziliäre Clearance). In klinisch-pharmakologischen Studien konnte die verbesserte mukoziliäre Clearance nachgewiesen werden. Die Steigerung der Flüssigkeitssekretion und mukoziliären Clearance unterstützt die Expektoration und erleichtert das Abhusten.

In vitro wird die Zytokinfreisetzung aus im Blut befindlichen aber auch aus gewebegebundenen mononukleären und polymorphkernigen Zellen durch Ambroxolhydrochlorid signifikant reduziert.

Weiterhin wurden in verschiedenen präklinischen Untersuchungen antioxidative Effekte von Ambroxol festgestellt.

Nach der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid sind die Konzentrationen der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Erythromycin in bronchopulmonalen Sekreten und im Sputum erhöht.

In klinischen Studien zur Förderung der pulmonalen Surfactant-Produktion bei Früh- und Neugeborenen mit Atemnotsyndrom trat die positive Wirkung nach 2 Behandlungstagen zutage.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung:

Ambroxolhydrochlorid wird bei Erwachsenen zu ca. 90 % an Plasmaproteine gebunden und in einem etwas niedrigeren Ausmaß (60-70 %) bei Neugeborenen. Der Wirkstoff überschreitet die Plazentaschranke und erreicht die Lunge des Fetus. Das hohe Verteilungsvolumen von 410 l weist, verglichen mit dem Plasma, auf eine Anreicherung im Gewebe hin, und es wurde gezeigt, dass die Konzentrationen im Lungengewebe um einen Faktor ≥ 17 größer waren als die im Blut.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus dem Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten.

Metabolismus und Ausscheidung:

Ambroxolhydrochlorid wird primär in der Leber durch Glucuronidierung und in geringem Umfang Spaltung zu Dibromanthranilsäure (ca. 10 % der Dosis) abgebaut. Daneben entstehen einige kleinere Metabolite. Studien an humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass CYP3A4 für den Metabolismus von Ambroxolhydrochlorid zu Dibromanthranilsäure verantwortlich ist.

Innerhalb von 3 Tagen intravenöser Verabreichung werden 4,6 % von der Dosis in freier Form und 35,6 % von der Dosis in konjugierter Form im Urin wiedergefunden.

Ambroxolhydrochlorid wird mit einer terminalen Plasma-Halbwertszeit von etwa 10 Stunden eliminiert. Bei Neugeborenen, die wiederholte i.v.-Applikationen erhielten,

war die Eliminationshalbwertszeit ungefähr verdoppelt, was auf eine reduzierte Clearance hinweist.

Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20-40 % verringert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss mit einer Kumulation der Metaboliten (z. B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide) von Ambroxol gerechnet werden.

Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ambroxolhydrochlorid hat einen niedrigen Index akuter Toxizität.

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 [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.

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).

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

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.

Wenn Mucosolvan Injektionslösung 15 mg/2 ml mit 5%iger Glucoselösung zur intravenösen Dauerinfusion verdünnt wird, ist es möglich, dass das Abbauprodukt trans-4-(6,8-dibromo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)cyclohexanolhydrochlorid gebildet wird (bis zu 5,6 % dieses Abbauproduktes wurde in der Infusionslösung nach 6 Stunden beobachtet). Infolgedessen wurde dieses Abbauprodukt zusätzlich toxikologisch untersucht: Es gab keine Evidenz von Genotoxizität. Eine 4-wöchige Studie an Ratten mit wiederholter Verabreichung zeigte keine Toxizität bei einer Exposition äquivalent zum

5,8%igen Gehalt des Abbauproduktes in der Lösung, der höchstmöglichen menschlichen Exposition, die bei der empfohlenen Dosierung von 30 mg Ambroxolhydrochlorid/kg KG/Tag verabreicht in 5%iger Glukoselösung und Beachtung des Anwendungshinweises (siehe Abschnitt 4.2) auftreten kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Lösungen zur Infusion oder Injektion gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit in Originalpackung: 5 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung zur Infusion, hergestellt mit physiologischer Kochsalzlösung 0,9% oder mit Ringerlösung entsprechend Abschnitt 4.2:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur (15-25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und Mischens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Bei Verwendung von 5%iger Glucose-Lösung muss die gebrauchsfertige Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verabreicht werden. Anderenfalls ist die gebrauchsfertige Lösung zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Brechampulle aus Braunglas, 2 ml Inhalt, ohne Feile zu öffnen

Packungsgrößen:

Originalpackung mit 10 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 100 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Besondere Maßnahmen für die Zubereitung: Siehe Abschnitte 4.2 und 6.2

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon: 0800 77-90900
Telefax: 06132 72-9999
info@boehringer-ingelheim.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

89.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. Januar 1980/01. Februar 2001

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt