

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mucosolvan® Infusionslösungskonzentrat 1000 mg/50 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Ambroxolhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat enthält 1000 mg Ambroxolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, zur intravenösen Infusion nach Verdünnung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms
Zur Förderung der pränatalen Lungenreife und Atemnotsyndrom-Prophylaxe

- bei drohender Frühgeburt in der 28. bis 34. Schwangerschaftswoche
- bei indizierter vorzeitiger Schwangerschaftsbeendigung in der 28. bis 34. Schwangerschaftswoche aufgrund einer fetalen oder mütterlichen Notfallsituation (z. B. Rh-Inkompatibilität, Diabetes mellitus, EPH-Gestose).

Bei nachgewiesener Lungenreife (Kontrolle durch Fruchtwasseruntersuchung) kann Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat auch bis zur 36. Schwangerschaftswoche angewendet werden.

Hinweis

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat ist auch bei vorzeitigem Blasensprung indiziert, soweit eine Schwangerschaftsverlängerung von mindestens 3 Tagen (72 Stunden) klinisch absehbar erscheint.

Zur Atelektasenprophylaxe

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat wird als **langsame intravenöse Dauertropfinfusion** durchgeführt.

Zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms:
Empfohlen wird eine Tagesdosis von 1000 mg Ambroxolhydrochlorid (1 Flasche) über 3–5 Tage.

In der Regel werden pro Tag 50 ml Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat (1 Flasche) in 500 ml einer handelsüblichen Infusionslösung (z. B. 5%-ige Glucoselösung oder physiologische Kochsalzlösung) verdünnt und über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden i. v. infundiert. Dies entspricht einer Infusionsgeschwindigkeit von 42 Tropfen/min bzw. 2,1 ml/min.

Falls erforderlich, kann Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat auch in 250 ml Trägerlösung verabreicht werden. Die In-

fusionsgeschwindigkeit beträgt in diesem Fall 21 Tropfen/min bzw. 1,05 ml/min.

In Ausnahmefällen (Fällen, bei denen durch die Applikation des verdünnten Konzentrats ein Risiko für eine Flüssigkeitsüberladung besteht) kann Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat auch unverdünnt über einen Zeitraum von 4 Stunden i. v. infundiert werden. Dies entspricht einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,21 ml/min. Bei dieser Applikationsweise ist die Verwendung einer Spritzenpumpe angezeigt.

Eine Wiederholung des angegebenen Behandlungsschemas kann nach 10 Tagen erfolgen, wenn die Indikation zur pränatalen Lungenreifeförderung noch gegeben ist.

Zur Atelektasenprophylaxe:

Für die prophylaktische Gabe bei Intensivpatienten wird bei Erwachsenen 1000 mg Ambroxolhydrochlorid (1 Flasche) 1 × täglich über mindestens 4 Stunden infundiert.

Die Therapie erfolgt 3 Tage vor, am Tag der Operation und 2 Tage nach der Operation.

Pro Tag werden 50 ml Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat (1 Flasche) in 500 ml einer handelsüblichen Infusionslösung (z. B. 5%-ige Glucoselösung oder physiologische Kochsalzlösung) verdünnt und über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden i. v. infundiert. Dies entspricht einer Infusionsgeschwindigkeit von 42 Tropfen/min bzw. 2,1 ml/min.

Falls erforderlich, kann Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat auch in 250 ml Trägerlösung verabreicht werden. Die Infusionsgeschwindigkeit beträgt in diesem Fall 21 Tropfen/min bzw. 1,05 ml/min.

Hinweise:

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat (50 ml) ist kompatibel mit je 250 ml oder 500 ml 5%-iger Glucoselösung, physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerlösung.

Die gebrauchsfertig zubereitete Infusionslösung soll nicht länger als 12 Stunden aufbewahrt werden (siehe auch Kapitel 6.3).

Die zu verwendende Trägerlösung muss abhängig vom Zustand des Patienten ausgewählt werden.

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat kann gleichzeitig mit dem Tokolytikum Fenoterol verabreicht werden.

Das Tokolytikum (Fenoterol) und Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat können über einen gemeinsamen venösen Zugang verabreicht werden. Die Verabreichung des Tokolytikums Fenoterol und Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat in einer gemeinsamen Trägerlösung wird jedoch nicht empfohlen, da die Verabreichungsdauer einer tokolytischen Therapie mit Fenoterol verglichen mit Ambroxol unterschiedlich ist. Wenn Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat gleichzeitig mit einer tokolytischen Therapie gegeben wird, soll es unverdünnt über eine Spritzenpumpe verabreicht werden (um eine Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden).

Zur Beachtung:

Vor der Anwendung ist auf eine gute Durchmischung von Mucosolvan Infusionslö-

sungskonzentrat mit der Trägerlösung zu achten.

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat ist ausschließlich zur langsamen intravenösen Anwendung bestimmt.

I. v.-Bolusinjektionen sind in jedem Falle zu vermeiden, da zentralnervöse Reaktionen nicht auszuschließen sind.

Bei irrtümlicher unverdünnter Bolusgabe kann es aufgrund der hohen Wirkstoffkonzentration an der Applikationsstelle zur Hämolyse kommen.

Eine intraarterielle Anwendung ist ebenfalls zu vermeiden, da in vorklinischen Untersuchungen lokale Ödeme und leichte Vernarbungen im Applikationsbereich beobachtet wurden.

4.3 Gegenanzeigen

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ambroxolhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates sowie bei Krampfleiden unterschiedlicher Ätiologie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat ist **nur zur langsamen intravenösen Dauertropfinfusion** bestimmt.

Wenn die empfohlene Infusionsdauer von 4 Stunden unterschritten wird, sind im Einzelfall Unverträglichkeitserscheinungen wie Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufbeschwerden möglich.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) darf Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat 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 Hautauschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

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

Schwangerschaft

Nach Gabe von Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat ist in Einzelfällen eine verstärkte Wehentätigkeit beobachtet worden. Am Zustand des Muttermunds traten keine klinisch relevanten Änderungen auf.

Ambroxolhydrochlorid überschreitet die Plazentaschranke. Nichtklinische Studien 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 Infusionslösungskonzentrat 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.

Allerdings sollten Patienten darauf hingewiesen werden, dass unerwünschte Wirkungen wie Schwindel während der Behandlung mit Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat auftreten könnten. Deshalb sollte beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten werden. Falls die oben erwähnte Nebenwirkung auftritt, sollten potentiell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen vermieden werden.

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/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose)

Herzkrankungen

Häufig: Tachykardie, Palpitationen

Erkrankungen des Gefäßsystems

Häufig: Flush
Gelegentlich: Kreislaufstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel
Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen
Gelegentlich: Diarrhoe, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Obstipation, vermehrter Speichelfluss, Trockenheit im Hals

Nicht bekannt: Dyspepsie

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: Surfactant-Präparate
ATC-Code: R07AA03

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat stimuliert die Bildung und Bereitstellung von oberflächenaktiver Substanz (Surfactant) in den Alveolen und Bronchiolen. Dadurch wird die Reife der fetalen Lunge im pränatalen Stadium gefördert.

Die zeitgerechte Anwendung von Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat kann das Risiko eines Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen und Neugeborenen senken. Die Wirkung von Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat auf den Surfactant erfolgt über regulierende Eingriffe in die Biosynthese und den Abbau, was naturgemäß zeitverzögert sichtbar wird.

Bis zum Erreichen einer klinisch nachweisbaren Lungenreife muss mit einer Behandlungszeit von 3 bis 5 Tagen gerechnet werden.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von 1000 mg Ambroxolhydrochlorid, verabreicht als intravenöse Infusion über 2 Stunden täglich über eine Dauer von 5 Tagen, wurde bei gesunden männlichen Freiwilligen und bei schwangeren Frauen untersucht. Eine maximale Plasma-Konzentration von 3,7 ± 1,4 µg/ml wurde bei schwangeren Frauen am Ende der Infusion am 1. Tag erreicht. Die Pharmakokinetik von Ambroxolhydrochlorid war zwischen gesunden männlichen Freiwilligen und schwangeren Frauen nicht signifikant unterschiedlich. Nach mehrfacher Dosierung über 5 Tage akkumulierte Ambroxolhydrochlorid nicht in signifikantem Ausmaß.

Verteilung:

Die Verteilung von Ambroxolhydrochlorid vom Blut in das Gewebe ist schnell und ausgeprägt, wobei die höchste Konzentration des Wirkstoffs in den Lungen gefunden wird. Es wurde gezeigt, dass die Konzentrationen im Lungengewebe um den Faktor ≥ 17 größer sind als die im Blut. Das Verteilungsvolumen nach intravenöser Verabreichung wurde bei schwangeren Frauen auf 453 l geschätzt.

Das Arzneimittel wird bei Erwachsenen zu ca. 90% an Plasmaproteine gebunden und in einem niedrigeren Ausmaß (60–70%) bei Neugeborenen. Der Wirkstoff überschreitet die Plazentaschranke und erreicht die Lunge des Fetus.

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 Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 8–10 Stunden bei gesunden Freiwilligen und von ca. 7 Stunden bei schwangeren Frauen ausgeschieden. Bei gesunden Freiwilligen wurde die Gesamt-Clearance auf ungefähr 660 ml/min geschätzt, wobei die renale Clearance ca. 4,5% der Gesamt-Clearance ausmachte. Bei schwangeren Frauen wurde die Clearance auf 857 ml/min geschätzt.

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.

Wie präklinische Studien zeigen, hat Mucosolvan keine Eigenschaften, die nachteilig für die Fruchtbarkeit und Fortpflanzung sind, auch nicht in hohen Dosen.

Ambroxolhydrochlorid war bei getesteten oralen Dosen bis zu 3000 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 200 mg/kg/Tag bei Ka-

ninchen weder embryotoxisch noch teratogen. Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten war bis zu 1500 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 1000 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**

Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Xylitol, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Mucosolvan Infusionslösungskonzentrat soll nicht mit anderen Lösungen zur Infusion oder Injektion gemischt werden, die zu einer Mischung mit einem pH-Wert größer als 6,3 führen, da die pH-Wert-Erhöhung zu einer Ausflockung der freien Ambroxol-Base führen kann. Dies ist an einer Trübung der Lösung zu erkennen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertig zubereiteten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich (siehe auch Abschnitt 4.2).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (braun, 50 ml) mit Gummistopfen

Packungsgrößen:

Originalpackung mit 5 Durchstechflaschen
Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Maßnahmen für die Zubereitung

Siehe Abschnitt 4.2

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 56 56 010
Telefax: 0800 56 56 011
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

89.00.05

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18. Februar 1980/27. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt