

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ambroxol Inhalat

15 mg/2 ml; Lösung für einen Vernebler.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ambroxolhydrochlorid
15 mg/2 ml

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

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 von 0–2 Jahren:

1–2-mal täglich 1 ml Lösung
(= ½ Ein-Dosis-Behältnis mit 2 ml Inhalationslösung, entsprechend 7,5-15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag)

Kinder von 2–6 Jahren:

1–2-mal täglich 2 ml Lösung
(= 1 Ein-Dosis-Behältnis mit 2 ml Inhalationslösung, entsprechend 15-30 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag)

Kinder über 6 Jahre und Erwachsene:

1–2-mal täglich 2–3 ml Lösung
(= 1–1½ Ein-Dosis-Behältnis mit 2 ml Inhalationslösung, entsprechend 15-45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag)

Bei der Erwachsenenendosierung ist eine Steigerung der Wirksamkeit gegebenenfalls durch die Gabe von 2-mal täglich 60 mg Ambroxolhydrochlorid (entspricht 120 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) möglich.

Ohne ärztlichen Rat sollte Ambroxol Inhalat nicht länger als 4-5 Tage angewendet werden.

Für die genaue Abmessung von 1 ml und 3 ml verwenden Sie bitte den beigegefügt Messbecher.

Ambroxol Inhalat kann mit allen modernen Inhalationsgeräten (z. B. Kompressor- und Ultraschallverneblern), die nicht nach dem Dampfkesselprinzip arbeiten, verabreicht werden. Zu empfehlen ist das Inhalationsgerät PARI eFlow rapid.

Die Inhalationslösung ist mit Betasympathomimetika mischbar. Die Inhalationslösung ist isoton und damit besonders schleimhautverträglich. Trotzdem kann bei zu tiefer Einatmung von Aerosolen Hustenreiz auftreten. Beim Inhalieren soll daher normal ein- und ausgeatmet werden. Über die Dauer der Anwendung sollte je nach Indikation und Krankheitsverlauf individuell entschieden werden

Art der Anwendung

Zum Inhalieren.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) soll Ambroxol Inhalat wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht angewendet werden. Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung darf Ambroxol Inhalat nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Da grundsätzlich bei Inhalationen die Gefahr einer bronchospastischen Reaktion besteht, sollte die Lösung bei Patienten mit bekannter Hyperreagibilität des Bronchialsystems und/oder bekannter Atopie nicht inhalativ angewendet werden.

Ambroxol Inhalat darf bei Kindern unter 2 Jahren nur nach ärztlicher Anweisung angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sehr selten ist über das Auftreten von schweren Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxol berichtet wor-

den. Bei Neuauftreten von Haut- und Schleimhautveränderungen sollte daher unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt und die Anwendung von Ambroxol beendet werden.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte Ambroxol Inhalat wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei Patienten mit Histaminintoleranz ist Vorsicht geboten. Eine längerfristige Therapie sollte bei diesen Patienten vermieden werden, da Ambroxol Inhalat den Histaminstoffwechsel beeinflusst und zu Intoleranzerscheinungen (z. B. Kopfschmerzen, Fließschnupfen, Juckreiz) führen kann.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung, darf Ambroxol Inhalat nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.

Bei schwerer Niereninsuffizienz muss mit einer Kumulation der in der Leber gebildeten Metaboliten von Ambroxol gerechnet werden. Siehe auch 4.3.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxol 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 Ambroxol unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol Inhalat mit Antitussiva (hustenstillende Mittel) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, so dass die Indikation zu dieser

Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ambroxol und Antibiotika (Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin, Doxycyclin) führt zu einem verbesserten Übertritt der Antibiotika in das Lungengewebe. Diese Interaktion wird beim Doxycyclin bereits therapeutisch genutzt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ambroxol bei Schwangeren vor. Dies betrifft insbesondere den Zeitraum bis zur 28. Schwangerschaftswoche.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Ambroxol Inhalat sollte während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Stillzeit

Ambroxol geht beim Tier in die Muttermilch über. Da bisher keine ausreichenden Erfahrungen am Menschen vorliegen, sollte Ambroxol Inhalat in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

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

Ambroxol Inhalat hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 10\%$)

Häufig ($\geq 1\% - \leq 10\%$)

Gelegentlich ($\geq 0,1\% - \leq 1\%$)

Selten ($\geq 0,01\% - \leq 0,1\%$)

Sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Generalisierte Störungen

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautausschlag, Schleimhautreaktionen, Gesichtödem, Atemnot, Pruritis), Fieber

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock

Gastrointestinaltrakt

Gelegentlich: Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen), Trockenheit des Mundes

Sehr selten: Obstipation, Sialorrhö

Respirationstrakt

Sehr selten: Rhinorrhoe, Trockenheit der Luftwege, Dyspnoe und Bronchospasmus (meist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit der Atemwege)

Urogenitaltrakt

Sehr selten: Dysurie

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)

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

Schwerwiegende Intoxikationserscheinungen sind bei Überdosierung von Ambroxol nicht beobachtet worden. Es sind kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.

Ambroxol wurde bei parenteraler Gabe bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag gut vertragen.

In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen können bei extremer Überdosierung vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei extremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine symptomatische Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mukolytika

ATC-Code: R05CB06

Ambroxol, ein substituiertes Benzylamin, ist ein Metabolit von Bromhexin. Es unter-

scheidet sich von Bromhexin durch das Fehlen einer Methylgruppe und die Einführung einer Hydroxyl-Gruppe in paratrans-Stellung des Cyclohexylringes. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurden jedoch sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden.

Durchschnittlich tritt die Wirkung bei oraler Verabreichung nach 30 Minuten ein und hält je nach Höhe der Einzeldosis 6–12 Stunden an.

In vorklinischen Untersuchungen steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleims gefördert werden.

Ambroxol bewirkt eine Aktivierung des Surfactant-Systems durch direkten Angriff an den Pneumozyten-Typ 2 der Alveolen und den Clarazellen im Bereich der kleinen Atemwege.

Es fördert die Bildung und Ausschleusung von oberflächenaktivem Material im Alveolar- und Bronchialbereich der fetalen und der adulten Lunge. Diese Effekte sind in der Zellkultur und in vivo an verschiedenen Spezies nachgewiesen.

Weiterhin wurden in verschiedenen präklinischen Untersuchungen antioxidative Effekte von Ambroxol festgestellt. Eine klinische Relevanz konnte daraus bisher nicht abgeleitet werden. Nach Anwendung von Ambroxol 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ambroxol wird nach oraler Verabreichung praktisch vollständig resorbiert. T_{max} nach oraler Gabe beträgt 1–3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-pass-Metabolismus um ca. 1/3 vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metaboliten (z. B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85 % (80–90 %). Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7–12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seiner Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

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

Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 90 % renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10 % der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.

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.

Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20–40 % verringert. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen muss mit einer Kumulation der Metaboliten von Ambroxol gerechnet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe auch 4.9 Überdosierung).

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an zwei Tierspezies zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

c) Mutagenes und tumor-erzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumor-erzeugendes Potential von Ambroxol.

Ambroxol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen verliefen negativ.

d) Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte und Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg Körpergewicht bzw. 200 mg/kg Körpergewicht keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg Körpergewicht nicht beobachtet.

Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch (Tier) über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Bei 1:1 Mischungen von Ambroxol Inhalat mit basischen Lösungen kann es unter Umständen zu Ausfällungen von Ambroxol-Base kommen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die ungeöffneten Ein-Dosis-Behältnisse nicht über 25 °C lagern.

Die ungeöffneten Ein-Dosis-Behältnisse im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ambroxol Inhalat ist in den Packungsgrößen mit 10, 20, 50 und 100 Ein-Dosis-Behältnissen mit je 2,0 ml Lösung für einen Vernebler erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Ein Messbecher (€ 0044 liegt bei.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma Stulln GmbH
Werksstraße 3
92551 Stulln

Tel. (09435) 3008 - 0
Fax (09435) 3008 – 99

Internet: www.pharmastulln.de
E-Mail: info@pharmastulln.de

Vertrieb:

Penta Arzneimittel GmbH
Werksstraße 3
92551 Stulln

Tel. (09435) 3071 - 38
Fax (09435) 3071 - 39

Internet: www.penta-arzneimittel.de
E-Mail: info@penta-arzneimittel.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

58473.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.06.2006/01.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

02/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig