

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ambroxol 1A Pharma 7,5 mg/ml - Lösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung (entsprechend 20 Tropfen) enthält 7,5 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,2 mg Natriumdisulfit (entsprechend 0,135 mg SO<sub>2</sub>, E 223), 1,3 mg Methyl-4-Hydroxybenzoat (E 218), 0,2 mg Propyl-4-Hydroxybenzoat (E 216) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose Lösung zum Einnehmen und zur Inhalation.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Unterstützung bei akuten und chronischen Erkrankungen der Atemwege die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen, wie

- akute und chronische Bronchitiden
- asthmoide Bronchitis
- Bronchialasthma mit Störungen der Sekretelimination

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### **Dosierung**

##### Orale Anwendung:

##### *Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren*

nehmen zu Beginn der Behandlung 3-mal täglich 4 ml, entsprechend 3-mal täglich 80 Tropfen. Bei längerfristiger Anwendung kann die Dosis auf 3-mal täglich 2 ml, entsprechend 3-mal täglich 40 Tropfen, reduziert werden.

##### *Kinder*

Kleinkinder bis 2 Jahre erhalten 2-mal täglich 1 ml, entsprechend 2-mal täglich 20 Tropfen. Kinder von 2 bis 6 Jahren erhalten 3-mal täglich 1 ml, entsprechend 3-mal täglich 20 Tropfen.

Kinder von 6 bis 12 Jahren erhalten 2–3-mal täglich 2 ml, entsprechend 2 – 3-mal täglich 40 Tropfen.

##### Zur Inhalation:

*Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 6 Jahren* inhalieren 1-2-mal täglich 2-3 ml entsprechend 1-2-mal täglich 40 - 60 Tropfen.

*Kleinkinder und Kinder unter 6 Jahren* inhalieren 1-2-mal täglich 2 ml entsprechend 1-2-mal täglich 40 Tropfen.

### *Nieren- und/oder Leberinsuffizienz*

Bei schwerer Niereninsuffizienz oder schwerer Leberinsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis entsprechend vermindert oder das Dosierungsintervall verlängert werden.

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen bzw. zur Inhalation.

Es empfiehlt sich, die Lösung mit Tee, Fruchtsaft, oder Wasser verdünnt jeweils nach den Mahlzeiten einzunehmen. Dem Präparat liegt ein Messbecher bei mit Einteilungen von 1 bis 10 ml.

Zur Inhalation ist ein geeignetes Inhalationsgerät zu verwenden (Anwendungsvorschrift beachten). Bei der Anwendung von Ambroxol 1A Pharma im Respirator kann der Lösung physiologische Kochsalzlösung im Verhältnis 1:1 beigemischt werden, wodurch eine optimale Anfeuchtung erzielt wird.

Da bei zu tiefer Einatmung von Aerosolen Hustenreiz auftreten kann, soll beim Inhalieren normal ein- und ausgeatmet werden. Bei besonders empfindlichen Patienten wird eine Erwärmung des Inhalates auf Körpertemperatur empfohlen.

Patienten mit Asthma bronchiale sollten zur Öffnung der Atemwege und zur Vermeidung von unspezifischen Inhalationsreizen vor der Inhalation mit Ambroxol 1A Pharma ein Bronchospasmolytikum anwenden.

Die Mischung von Ambroxol 1A Pharma mit anderen Lösungen deren pH > 6,3 liegt, sollte unterbleiben, da durch die Verschiebung des pH-Wertes freie Ambroxolbase ausfallen kann.

### **Dauer der Anwendung**

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

Hinweis: Die schleimlösende Wirkung von Ambroxolhydrochlorid wird durch reichlich Flüssigkeitszufuhr unterstützt. Aus diesem Grund ist besonders während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme (z. B. Saft, Tee, Wasser) wichtig.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Ambroxol 1A Pharma darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Magen-Darm-Ulcera
- Asthmatikern mit Sulfitüberempfindlichkeit (aufgrund des Gehaltes an Sulfid, siehe Abschnitt 4.8)

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z.B. beim malignen Ziliensyndrom) sollte Ambroxolhydrochlorid wegen der Gefahr eines Sekretstaus nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder schwerer Lebererkrankung darf Ambroxol 1A Pharma nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet werden. Wie bei allen Arzneimitteln mit hepatischer Metabolisierung und anschließender renaler Elimination, muss bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kumulation der in der Leber gebildeten Metaboliten von Ambroxolhydrochlorid gerechnet werden.

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

Anwendung von Ambroxolhydrochlorid unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Ambroxol 1A Pharma enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat. Diese können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen sowie in seltenen Fällen eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus).

Ambroxol 1A Pharma enthält Natriumdisulfit, welches in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen kann.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Antitussiva:

Bei gemeinsamer Anwendung von Ambroxolhydrochlorid mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, so dass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

##### Antibiotika:

Die gleichzeitige Gabe von Ambroxolhydrochlorid und Antibiotika (Amoxicillin, Cefuroxim, Doxycyclin und Erythromycin) führt zu einem verbesserten Übertritt der Antibiotika in das Lungengewebe.

Der Inhaltsstoff Sulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Von Mischungen mit anderen Arzneimitteln ist daher abzusehen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Ambroxolhydrochlorid passiert die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

Umfassende klinische Erfahrungen nach der 28. Woche der Schwangerschaft lassen nicht auf Nebenwirkungen von Ambroxolhydrochlorid auf die Gesundheit des Fötus schließen.

Nichtsdestotrotz sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zur Einnahme von Arzneimitteln während der Schwangerschaft eingehalten werden. Insbesondere während des ersten Trimesters ist die Einnahme nicht empfohlen.

##### Stillzeit

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich, dass Ambroxolhydrochlorid in die Muttermilch übertritt. Die Anwendung von Ambroxol 1A Pharma ist daher bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

##### Fertilität

Präklinische Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Fertilität schließen.

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

Ambroxol 1A Pharma hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Entsprechende Studien sind nicht durchgeführt worden

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich:  $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten:  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

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

Aufgrund des Gehaltes an Alkyl-4-hydroxybenzoaten (Parabenen) können bei entsprechend veranlagten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere an der Haut, an den Schleimhäuten und am Auge auftreten.

Aufgrund des Gehaltes an Natriumdisulfit (Konservierungsstoff) kann es im Einzelfall, insbesondere bei Asthmatikern, zu allergischen Reaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Diarrhö, Dyspnoe, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können. Diese Reaktionen können individuell sehr unterschiedlich verlaufen und auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (siehe Abschnitt 4.3).

### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig:* Dysgeusie (z.B. Geschmacksveränderungen)

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Häufig:* pharyngale Hypästhesie

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Übelkeit, orale Hypästhesie

*Gelegentlich:* Erbrechen, Diarrhö, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit

*Nicht bekannt:* Trockenheit des Rachens

### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Bis jetzt wurde über keine spezifischen Symptome einer Überdosierung bei Menschen berichtet.

Basierend auf Berichten von versehentlicher Überdosierung und/oder Medikationsfehlern stimmen die beobachteten Symptome mit den bekannten Nebenwirkungen bei empfohlener Dosierung von Ambroxol 1A Pharma überein. Im Falle einer Überdosierung ist symptomatisch zu therapieren.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mukolytika, ATC-Code: R05CB06

Ambroxolhydrochlorid, ein substituiertes Benzylamin, ist ein Metabolit des Bromhexins. Ambroxolhydrochlorid wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes.

In vorklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ambroxolhydrochlorid 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).

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

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.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Ambroxolhydrochlorid wird nach oraler Verabreichung praktisch vollständig resorbiert.  $T_{max}$  nach oraler Gabe beträgt 1–3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxolhydrochlorid ist bei oraler Gabe durch einen hepatischen „First-pass“-Metabolismus um ca. 1/3 vermindert.

#### Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt etwa 85% (80–90%). Ambroxolhydrochlorid erreicht im Lungengewebe eine höhere Konzentration als im Plasma bei parenteraler Applikation. Ambroxolhydrochlorid ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

#### Biotransformation

In der Leber entstehen nierengängige Metaboliten (z.B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide).

#### Elimination

Die Ausscheidung erfolgt zu etwa 90 % renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10 % der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxolhydrochlorid zuzuordnen. Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus dem Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxolhydrochlorid durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten.

Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7–12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxolhydrochlorid und seiner Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

### *Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Ambroxolhydrochlorid hat einen geringen akuten Toxizitäts-Index. In Studien mit wiederholter Gabe lag das No-Observed-Adverse-Effekt-Level (NOAEL) bei oralen Dosierungen bei 150 mg/kg/Tag (Mäuse, 4 Wochen), 50 mg/kg/Tag (Ratten, 52 und 78 Wochen), 40 mg/kg/Tag (Hasen, 26 Wochen) und 10 mg/kg/Tag (Hunde, 52 Wochen). Es wurden keine toxikologischen Schäden an den Zielorganen entdeckt. Vierwöchige intravenöse toxikologische Studien mit Ambroxolhydrochlorid bei Ratten (4, 16 und 64 mg/kg/Tag) und Hunde (45, 90 und 120 mg/kg/Tag (Infusion über 3h/Tag)) zeigten keine schwere lokale Toxizität inklusive Histopathologie. Alle Nebenwirkungen waren reversibel.

Ambroxolhydrochlorid zeigte im Test bei einer Dosierung von bis zu 3.000 mg/kg/Tag bei Ratten und 200 mg/kg/Tag bei Hasen weder eine embryotoxische noch eine teratogene Wirkung. Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten war bei Dosierungen bis zu 500 mg/kg/Tag nicht beeinflusst. Der NOAEL in der prä- und postnatalen Studie betrug 50 mg/kg/Tag.

Bei einer Dosierung von 500 mg/kg/Tag war Ambroxolhydrochlorid leicht toxisch für das Muttertier und das Jungtier, dies zeigte sich in verringerter Gewichtszunahme und Wurfgröße.

*In vitro* Studien (Ames- und Chromosomenaberrationstest) und *in vivo* Studien (Maus-Mikronukleustest) zur Gentoxizität zeigten kein mutagenes Potential von Ambroxolhydrochlorid.

Ambroxolhydrochlorid zeigte kein tumorinduzierendes Potential innerhalb durchgeführter Studien zur Kanzerogenität bei Mäusen (50, 200 und 800 mg/kg/Tag) und Ratten (65, 250, und 1.000 mg/kg/Tag) bei täglicher Zufütterung über 105 und 116 Wochen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure, Natriumdisulfit (E 223), Natriumhydroxid, Methyl-4-Hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-Hydroxybenzoat (E 216), gereinigtes Wasser.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Gelbe Glasflasche mit 50 und 100 ml Lösung  
10 ml Messbecher (Graduierungen 1 – 10 ml)

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-24729

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.11.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.07.2008

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2016

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig