

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ambroxolhydrochlorid AL 30 mg/5 ml Sirup

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml Sirup enthalten 30 mg Ambroxolhydrochlorid.

1 ml Sirup enthält 6 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Sirup enthält 245 mg Sorbitol.

1 ml Sirup enthält 1,75 mg Benzoesäure.

1 ml Sirup enthält 1,59 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Sirup.

Klarer, praktisch farbloser und leicht dickflüssiger Sirup.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Ambroxolhydrochlorid AL ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre
3-mal täglich 5 ml für 2–3 Tage,
danach 2-mal täglich 5 ml.

Kinder von 6–12 Jahren
2- bis 3-mal täglich 2,5 ml.

Kinder von 2–5 Jahren
3-mal täglich 1,25 ml.

Kleinkinder unter 2 Jahren

Ambroxolhydrochlorid AL darf bei Kleinkindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Ohne ärztlichen Rat sollte die Dauer der Anwendung 4–5 Tage nicht überschreiten. Bei akuten Atemwegserkrankungen sollte ärztlicher Rat eingeholt werden, wenn sich die Beschwerden nicht bessern oder sogar verschlimmern.

Art der Anwendung

Ambroxolhydrochlorid AL kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Packung enthält einen Messlöffel zur Erleichterung der Einnahme des Sirups (siehe Abschnitt 6.5).

4.3 Gegenanzeigen

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

Ambroxolhydrochlorid AL ist bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion oder einer schweren Leberkrankheit darf Ambroxolhydrochlorid 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. Bei akuten Atemwegserkrankungen sollte ärztlicher Rat eingeholt werden, wenn sich die Beschwerden während der Behandlung nicht bessern oder sogar verschlimmern.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z.B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte Ambroxolhydrochlorid wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht angewendet 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 Hautausschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Kinder und Jugendliche

Ambroxolhydrochlorid AL darf bei Kleinkindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol. Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Berichte über klinisch relevante nachteilige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vor.

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol mit Antitussiva (hustenstillende Mittel) 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**

Präklinische Studien zur Teratogenität sowie umfangreiche klinische Erfahrungen nach der 28. Schwangerschaftswoche haben keinen Hinweis auf Nebenwirkungen während der Schwangerschaft ergeben. Trotzdem sollte Ambroxolhydrochlorid während der ersten drei Monate der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Das Arzneimittel geht in die Muttermilch über. Da keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid am Menschen vorliegen, wird seine Anwendung während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Klinische Daten zu möglichen Auswirkungen von Ambroxol auf die Fertilität beim Menschen liegen nicht vor. Nichtklinische Studien ergaben keinen Hinweis auf indirekte oder direkte schädliche Auswirkungen von Ambroxol auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nach Vorliegen von Daten nach Markteinführung gibt es keinen Hinweis für eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Dysgeusie (z.B. Veränderungen des Geschmacksempfindens).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Pharyngeale Hypästhesie.

Nicht bekannt: Dyspnoe (als Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Taubheitsgefühl im Mund.

Gelegentlich: Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen und Mundtrockenheit.

Selten: Trockenheit im Hals.

Sehr selten: Sialorrhö.

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).

Ambroxolhydrochlorid AL 30 mg/5 ml Sirup

ALIUD PHARMA®

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 beim Menschen sind bis jetzt nicht berichtet worden.

Die bei versehentlicher Überdosierung und/oder Arzneimittelverwechslung beobachteten Symptome stimmen mit den bekannten Nebenwirkungen von Ambroxolhydrochlorid, die bei der empfohlenen Dosierung auftreten können, überein. Bei Auftreten dieser Symptome wird eine symptomatische Behandlung empfohlen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Husten- und Erkältungspräparate, Mukolytika
ATC-Code: R05CB06

In vorklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ambroxolhydrochlorid die Sekretion im Respirationstrakt steigert. Es steigert zudem die pulmonale Surfactant-Produktion und stimuliert die Aktivität des Flimmerepithels. Aus diesen Wirkungen resultiert eine verbesserte Fließfähigkeit und ein leichter Abtransport des Schleims (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 Ambroxol-Retardkapseln 75 mg bei COPD-Patienten führte nach einem Behandlungszeitraum von 2 Monaten zu einer signifikanten Reduktion von Exazerbationen. Die mit Ambroxol behandelten Patienten hatten signifikant weniger Krankheitsausfälle und die Therapiedauer mit Antibiotika konnte reduziert werden. Im Vergleich zum Placebo zeigte die Behandlung mit Ambroxol-Retardkapseln eine statistisch signifikante Besserung der Symptomatik hinsichtlich der Expektationsbeschwerden, Husten, Dyspnoe und auskultatorischen Zeichen.

Eine lokalanästhetische Wirkung von Ambroxolhydrochlorid wurde am Modell des Kaninchens beobachtet. Sie rührt wahr-

scheinlich von der blockierenden Eigenschaft auf die Natriumkanäle her. Ambroxolhydrochlorid blockiert *in vitro* geklonte neuronale Natriumkanäle. Die Bindung war reversibel und konzentrationsabhängig.

Ambroxol zeigte *in vitro* eine signifikante Reduktion der Zytokinfreisetzung aus mononuklearen und polymorphkernigen Zellen im Blut und im Gewebe.

Nach Anwendung von Ambroxolhydrochlorid werden die Konzentrationen von Antibiotika (Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin) im Bronchialsekret und im Sputum gesteigert. Die klinische Relevanz ist unklar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Ambroxolhydrochlorid aus allen schnell freisetzen den oralen Darreichungsformen erfolgt schnell und nahezu vollständig bei Dosislinearität im therapeutischen Bereich. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 1 bis 2,5 Stunden nach der Gabe von schnell freisetzen den Darreichungsformen und nach einem Median von 6,5 Stunden nach der Gabe von langsam freisetzen den 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 schneller Wirkstoff-Freisetzung (60 mg Tagesdosis, 2x täglich 30 mg).

Verteilung

Die Verteilung von Ambroxolhydrochlorid vom Blut ins Gewebe ist schnell und ausgeprägt, wobei die höchste Konzentration des Wirkstoffs in der Lunge gefunden wird. Das Verteilungsvolumen nach Einnahme wurde auf 552 Liter geschätzt. 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, außerdem zu einigen unbedeutenden Metaboliten. Durch Studien an humanen Lebermikrosomen konnte nachgewiesen werden, dass CYP3A4 für die Metabolisierung von Ambroxolhydrochlorid zu Dibromanthranilsäure verantwortlich ist.

Innerhalb von 3 Tagen nach Einnahme wird Ambroxolhydrochlorid zu ungefähr 6% unverändert und zu ca. 26% in Form seiner Konjugate im Urin nachgewiesen.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Ambroxolhydrochlorid beträgt ca. 10 Stunden. Die totale Clearance liegt im Bereich von 660 ml/min, wobei die renale Clearance ca. 83% der totalen Clearance ausmacht.

Pharmakokinetik besonderer Patientengruppen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Elimination von Ambroxolhydrochlorid reduziert. Daraus resultieren ungefähr

1,3- bis 2-fach höhere Plasmaspiegel. Wegen der großen therapeutischen Breite von Ambroxolhydrochlorid ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Sonstiges

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität (*in vitro* und *in vivo*) und zum kanzerogenen Potenzial zeigte Ambroxolhydrochlorid keine besonderen Gefahren für den Menschen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigte Ambroxolhydrochlorid kein embryotoxisches oder teratogenes Potenzial. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt.

Die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid in für die Muttertiere toxischen Dosen während der peri- und postnatalen Entwicklung führte zu Entwicklungsverzögerungen und zu einer Reduktion der Überlebensrate der Jungtiere und der Wurfgröße.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hytellose
Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)
Glycerol (85%)
Benzoesäure
Acesulfam-Kalium
Erdbeeraroma (Propylenglycol, Glycerol, 2-Ethyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-on, Ethyllactat, Methylcinnamat, Buttersäure, Pentansäure, Hexansäure, Butan-2,3-dion)
Vanillearoma (Ammonsulfit-Zuckerulöl (E 150d), Propylenglycol)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen: 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 Typ III mit kindergesichertem weißem Polyethylen-Verschluss. Die Packung enthält einen Messlöffel mit Markierungen für 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml und 5 ml.

Originalpackung mit 100 ml und 250 ml Sirup.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

2201013.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

24.07.2019

10. Stand der Information

Juli 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin