

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ambroxol Aristo Hustensaft 30 mg/5 ml, Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Messlöffel mit 5 ml Lösung zum Einnehmen enthält 30 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält pro Messlöffel mit 5 ml Lösung zum Einnehmen 10 mg Benzoesäure, 9 mg Propylenglycol und 1.767,5 mg Sorbitol (entsprechend 2 mg Benzoesäure, 1,8 mg Propylenglycol und 353,50 mg Sorbitol pro 1 ml Lösung zum Einnehmen).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare oder fast klare, farblose bis leicht gelblich oder pink gefärbte, sirupartige Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder bis 2 Jahre

Es werden 2-mal täglich je 1,25 ml Lösung eingenommen (entsprechend 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren

Es werden 3-mal täglich je 1,25 ml Lösung eingenommen (entsprechend 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Es werden 2–3-mal täglich je 2,5 ml Lösung eingenommen (entsprechend 30–45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

In der Regel werden während der ersten 2–3 Tage 3-mal täglich je 5 ml Lösung (entsprechend 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen, danach werden 2-mal täglich 5 ml Lösung (entsprechend 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

Bei der Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ist eine Steigerung der Wirksamkeit gegebenenfalls durch die Gabe von 2-mal täglich je 10 ml Lösung (entsprechend 120 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) möglich.

Die Patienten werden in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, dass ohne ärztlichen Rat Ambroxol Aristo Hustensaft nicht länger als 4–5 Tage eingenommen werden soll.

Ambroxol Aristo Hustensaft ist nicht zur Behandlung chronischer bronchopulmonaler Erkrankungen indiziert.

Art der Anwendung

Ambroxol Aristo Hustensaft wird zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Hilfe der beigegeführten Dosierhilfe (Messlöffel) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Ambroxol Aristo Hustensaft darf bei Kindern unter 2 Jahren nur auf ärztliche Anweisung hin angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Hautausschlags (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

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

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

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

Ambroxol Aristo Hustensaft enthält Benzoesäure

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

Ambroxol Aristo Hustensaft enthält Propylenglycol

Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Ambroxol Aristo Hustensaft enthält Sorbitol

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht abführende Wirkung haben.

Ambroxol Aristo Hustensaft enthält Natrium
Ambroxol Aristo Hustensaft ml enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol Aristo Hustensaft mit Antitussiva kann bei Patienten mit vorliegenden Atemwegserkrankungen, die mit einer Hypersekretion von Schleim einhergehen, wie zystische Fibrose oder Bronchiektasie, aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein (gefährlicher) Sekretstau entstehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ambroxolhydrochlorid passiert die Plazentaschranke. Nichtklinische Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Umfangreiche klinische Erfahrungen nach der 28. Schwangerschaftswoche ergaben keinen Hinweis auf schädliche Auswirkungen auf den Fetus. Trotzdem sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft beachtet werden. Insbesondere im 1. Trimester wird die Anwendung von Ambroxolhydrochlorid nicht empfohlen.

Stillzeit

Der Wirkstoff Ambroxolhydrochlorid 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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 2

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 Me-

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitsangabe
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Selten
	anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem und Juckreiz	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörungen	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Taubheitsgefühl im Rachen	Häufig
	Dyspnoe (als Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Taubheitsgefühl im Mund	Häufig
	Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Trockenheit im Hals	Selten
	Sialorrhö	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Urtikaria	Selten
	schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schleimhautreaktionen	Gelegentlich

dizinprodukte, 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: Expektoranzien, exkl. Kombinationen mit Antitussiva, Mukolytika, ATC-Code: R05CB06

Ambroxol, ein substituiertes Benzylamin, ist ein Metabolit von Bromhexin.

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 Clara-Zellen 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). 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 Expektorations- und erleichtern das Abhusten.

Die lokalanästhetische Wirkung von Ambroxolhydrochlorid wurde am Kaninchenauge untersucht. Sie rührt wahrscheinlich von der blockierenden Eigenschaft auf die Natriumkanäle her. Ambroxolhydrochlorid blockiert in vitro die hyperpolarisierten Kanäle an geklonten spannungsabhängigen neuronalen Natriumkanälen. Die Bindung war reversibel und konzentrationsabhängig.

In vitro konnte festgestellt werden, dass Ambroxolhydrochlorid einen antiinflammatorischen Effekt hat. So wurde die Zytokin-freisetzung aus mononukleären und polymorphonukleären Zellen des Blutes und des Gewebes durch Ambroxolhydrochlorid in vitro signifikant reduziert.

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.

Eine Langzeitanwendung (6 Monate) von Ambroxolhydrochlorid (75 mg, Retardkapseln) bei COPD-Patienten führte nach einem Behandlungszeitraum von 2 Monaten zu einer signifikanten Reduktion von Exazerbationen. Die mit Ambroxolhydrochlorid behandelten Patienten hatten signifikant weniger Krankheitsausfalltage und die Therapiedauer mit Antibiotika konnte reduziert werden. Im Vergleich zum Placebo zeigte die Behandlung mit Ambroxolhydrochlorid (75 mg, Retardkapseln) eine statistisch signifikante Besserung der Symptomatik hinsichtlich der Expektorationsbeschwerden, Husten, Dyspnoe und auskultatorischen Zeichen.

Antivirale Eigenschaften in *In-vitro*-Untersuchungen und Tierversuchen

In *In-vitro*-Untersuchungen mit menschlichen trachealen Epithelzellen ist eine Verminderung der Replikation des Rhinovirus (RV 14) beobachtet worden.

Nach Vorbehandlung mit Ambroxol wurde in einem respiratorischen Tiermodell in der Maus eine Verminderung der Replikation des Influenza-A-Virus beobachtet.

Eine klinische Relevanz konnte daraus bisher nicht abgeleitet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Ambroxolhydrochlorid aus schnell freisetzenden oralen Darreichungsformen erfolgt schnell und vollständig bei Dosislinearität im therapeutischen Bereich. Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb von 1 bis 2,5 Stunden nach der Gabe von sofort freisetzenden Darreichungsformen erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach der Einnahme einer 30 mg Tablette beträgt 79 %.

Nahrungsmittel haben keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Ambroxolhydrochlorid.

Verteilung

Die Verteilung von Ambroxolhydrochlorid vom Blut ins Gewebe ist schnell und ausgeprägt, dabei wird die höchste Konzentration der aktiven Substanz in der Lunge gefunden. Das geschätzte Verteilungsvolumen nach oraler Verabreichung beträgt 552 Liter. Ambroxolhydrochlorid ist liquor- und placentagängig und tritt in die Muttermilch über.

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. Durch Studien an humanen Lebermikrosomen konnte nachgewiesen werden, dass CYP3A4 für die Metabolisierung von Ambroxolhydrochlorid zu Dibromanthranilsäure verantwortlich ist.

Elimination

Nach 3 Tagen oraler Verabreichung wird Ambroxolhydrochlorid zu ungefähr 6 % unverändert und zu ca. 26 % in Form seiner Konjugate renal eliminiert.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Ambroxolhydrochlorid beträgt ca. 10 Stunden. Die totale Clearance beläuft sich im Bereich von 660 ml/min, wobei die renale Clearance ca. 8 % der totalen Clearance ausmacht. Nach 5 Tagen werden schätzungsweise 83 % der Gesamtdosis (radioaktiv markiert) mit dem Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Elimination von Ambroxolhydrochlorid reduziert. Daraus resultieren ungefähr 1,3- bis 2-fach höhere Plasmaspiegel. Wegen der hohen therapeutischen Breite des Wirkstoffes ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Ambroxol hat einen niedrigen Index akuter Toxizität.

Toxizität bei wiederholter Gabe

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/Tag [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.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

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).

Genotoxizität

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

Kanzerogenität

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoessäure; gereinigtes Wasser; Natriumcyclamat; Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.); Natriumhydroxid-Lösung (32 %) (zur pH-Wert Einstellung); Glycerol 85 %; Citronensäure-Monohydrat; Hyetellose; Aromastoff: Himbeer-Aroma (Symrise 203580) (enthält Propylenglycol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die braune Glasflasche (Glasart III) mit Ausgießer (aus Polyethylen) und Originalitätsschraubverschluss (aus Polyethylen) wird in einer Faltschachtel verpackt. Jede Packung enthält einen Messlöffel mit Skalierung 1,25 ml/2,5 ml/5 ml (Polypropylen).

Originalpackung mit 100 ml und 250 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: +49 30 71094 4200
 Fax: +49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

35958.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. August 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 12. Dezember 2003

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin