

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Ambro-ratiopharm® 6 mg/ml  
Lösung zum Einnehmen**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält:  
6 mg Ambroxolhydrochlorid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur), 245 mg Sorbitol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen.  
Klare, farblose Lösung zum Einnehmen mit Himbeergeschmack.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren zur schleimlösenden Therapie im Rahmen der Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit abnormer Schleimsekretion und -transportstörungen einhergehen, die die Mukussekretion und -clearance beeinträchtigen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die Dosierungsempfehlung für **Ambro-ratiopharm®** lautet (5-ml-Dosis = eine Spritze):

**Kinder und Jugendliche:**

Kinder unter 2 Jahren: **Ambro-ratiopharm®** ist kontraindiziert.

Kinder von 2 bis 5 Jahren: 1,25 ml (eine viertel Spritze) **Ambro-ratiopharm®** 3-mal täglich (alle 8 Stunden) (entspricht 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid am Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren: 2,5 ml (eine halbe Spritze) **Ambro-ratiopharm®** 2- bis 3-mal täglich (alle 12 oder 8 Stunden) (entspricht 30–45 mg Ambroxolhydrochlorid am Tag).

**Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:**

In den ersten 2–3 Tagen sind üblicherweise 5 ml (eine Spritze) **Ambro-ratiopharm®** 3-mal täglich (alle 8 Stunden) einzunehmen (entspricht 90 mg Ambroxolhydrochlorid am Tag). Danach 5 ml (eine Spritze) 2-mal täglich (alle 12 Stunden) (entspricht 60 mg Ambroxolhydrochlorid am Tag).

In der Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ist eine erhöhte Wirksamkeit bei Einnahme von 10 ml **Ambro-ratiopharm®** 2-mal täglich (alle 12 Stunden) möglich (entspricht 120 mg Ambroxolhydrochlorid am Tag).

**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:** siehe Abschnitt 4.4

**Patienten mit Leberfunktionsstörungen:** siehe Abschnitt 4.4

Art der Anwendung  
Nur zum Einnehmen.

**Ambro-ratiopharm®** ist nach den Mahlzeiten einzunehmen, unter Verwendung der beigefügten Dosierungshilfe (Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen). Es wird empfohlen, nach der Einnahme ein Glas Wasser zu trinken und über den gesamten Tag reichlich Flüssigkeit zu sich zu nehmen.

Wenn die Symptome sich nach 5-tägiger Behandlung nicht bessern oder sich verschlechtern, ist ärztlicher Rat einzuholen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kinder bis zu 2 Jahren
- Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz. Patienten mit einer seltenen angeborenen Störung, die mit einer Unverträglichkeit gegenüber einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels verbunden sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

In sehr seltenen Fällen ist in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung mukolytischer Wirkstoffe wie Ambroxol von schweren Hautläsionen berichtet worden, z. B. Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom. Die meisten dieser Fälle konnten durch die Schwere der Grunderkrankung oder konkomitante Medikation erklärt werden. Wenn neue Haut- oder Schleimhautläsionen auftreten, ist umgehend ärztliche Hilfe und Behandlung zu suchen und die Einnahme von Ambroxol vorsichtshalber auszusetzen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Motilität der Atemwege (z. B. seltene Fälle von primärer ziliärer Dyskinesie) ist Ambroxol nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden, da das potenzielle Risiko einer mukösen Obstruktion der Atemwege besteht.

**Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder stark eingeschränkter Leberfunktion ist Ambroxol nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden (z. B. in geringerer Dosierung oder größeren Intervallen).

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist mit der Akkumulation der hepatischen Metaboliten von Ambroxol zu rechnen.

Bei Patienten mit Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren in der Vorgeschichte ist besondere Vorsicht angezeigt.

Bei Patienten mit Asthma und schweren Asthmaanfällen ist Ambroxol nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

**Warnhinweise bezüglich der sonstigen Bestandteile:**

**Ambro-ratiopharm®** enthält auch 245 mg Sorbitol (E 420) pro ml. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Die kombinierte Anwendung von Ambroxol und hustenstillenden Mitteln kann infolge des unterdrückten Hustenreflexes zu schweren Obstruktionen der Atemwege führen.

Die Gabe von Ambroxol in Kombination mit Antibiotika (Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin) führt zu erhöhten Antibiotikakonzentrationen im Mucus.

Es liegen keine Meldungen über klinisch relevante nachteilige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten vor.

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

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ambroxol bei Schwangeren vor; dies gilt insbesondere für die ersten 28 Wochen der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Die klinische Erfahrung ergab bisher keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen auf den Fetus während der Schwangerschaft. Dennoch sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft zu beachten. Insbesondere im ersten Trimenon wird die Anwendung von Ambroxol nicht empfohlen.

**Stillzeit**

In tierexperimentellen Studien wird Ambroxol in die Milch ausgeschieden. Da zur Anwendung von Ambroxol bei stillenden Frauen keine ausreichenden Daten vorliegen, ist Ambroxol während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung von Risiken und Nutzen zu verordnen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Ambroxolhydrochlorid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Dem pharmakokinetischen Profil und den beobachteten unerwünschten Wirkungen nach zu urteilen, hat das Arzneimittel keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

- a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
Die häufigste Nebenwirkung ist Diarrhö.  
b. Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	Unerwünschtes Ereignis	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen mit anaphylaktischem Schock und anderen Überempfindlichkeitsreaktionen	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoästhesie im Rachen	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
	Rhinorrhö; Trockenheit der Atemwege	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, orale Hypoästhesie, Übelkeit	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
	Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
	Sodbrennen, Trockenheit des Rachens	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
	Obstipation, Sialorrhö	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
	Urtikaria	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie	Sehr selten (< 1/10.000)
Allgemeine Erkrankungen	Fieber	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Schwerwiegende Symptome einer Überdosierung mit Ambroxol wurden nicht beobachtet. Am häufigsten traten kurzfristige Ruhelosigkeit und Diarrhö auf.

Ambroxol war nach parenteraler Verabreichung in einer Dosierung von bis zu 15 mg/kg/Tag bzw. oraler Verabreichung von bis zu 25 mg/kg/Tag gut verträglich.

Den präklinischen Daten nach zu urteilen ist im Fall extremer Überdosierung mit Symptomen von Sialorrhö, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie zu rechnen.

##### Therapie

Akute Maßnahmen wie die Gabe von Antiemetika oder eine Magenspülung sind nicht grundsätzlich angezeigt, da diese Symptome nur in extremen Fällen von Überdosierung zu erwarten sind. Eine Überdosierung mit Ambroxol ist vorwiegend symptomatisch zu behandeln.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mukolytika  
ATC-Code: R05CB06

Ambroxol, ein Metabolit von Bromhexin, ist ein auf die Schleimhaut einwirkendes Arzneimittel, das unter anderem sekretolytische und sekretomotorische Eigenschaften besitzt. Hierdurch fördert es die Wiederherstellung der physiologischen Clearance-Mechanismen der Atemwege, die für die körpereigenen Abwehrmechanismen eine wichtige Rolle spielen, sowie den produktiven Husten. Die pharmakologische Wirkung setzt bei der Qualität des Mucus, der Funktion der Zilien sowie der Bildung von alveolärem Surfactant an.

Mucusqualität: Ambroxol regt die Aktivität der serösen Drüsenzellen an, beseitigt Mucusgranula, die sich bereits gebildet haben, normalisiert die Viskosität des Sekrets und reguliert nicht zuletzt die Aktivität der tubuloazinosen Drüsen der Atemwege.

Zilienfunktion: Ambroxol steigert sowohl die Zahl der Mikrovilli im Flimmerepithel als auch die Häufigkeit der Ziliarbewegungen, verbunden mit einem entsprechend schnelleren Transport des produzierten Sekrets, und normalisiert den Atemtonus und sorgt für verbessertes Abhusten.

Erhöhte Surfactantbildung: Ambroxol regt sowohl in der fetalen als auch in der erwachsenen Lunge die Synthese und Freisetzung von Surfactant durch Typ-II-Pneumozyten in Alveolen und kleinen Atemwegen an, stabilisiert so das Lungengewebe, fördert die ungehinderte bronchiale und alveoläre Clearance und begünstigt letztlich die Atemmechanik und den Gasaustausch. Diese Effekte wurden *in vitro* und *in vivo* bei unterschiedlichen Tierarten beobachtet. In mehreren präklinischen Untersuchungen wurden antioxidative Effekte von Ambroxol

beobachtet. Eine klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist bisher nicht bestätigt. Nach der Gabe von Ambroxol waren die Konzentrationen der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin und Doxycyclin im Sputum und Bronchialsekret erhöht, jedoch ohne klinische Signifikanz.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit von Ambroxol beim Menschen ist nach Einnahme des Arzneimittels durch gesunde Probanden untersucht worden.

Ambroxol wird nach oraler Einnahme nahezu vollständig resorbiert.  $T_{max}$ : 1–3 Stunden. Der Wirkstoff bindet extensiv an Plasmaproteine (90 %). Die Halbwertszeit von Ambroxol im Plasma beträgt 7–12 Stunden. Die Summe der Halbwertszeiten von Ambroxol und seinen Metaboliten im Plasma beträgt rund 22 Stunden.

Ambroxol passiert die Fruchtwasser- und die Plazentaschranke und es tritt in die Muttermilch über.

Ambroxol wird in der Leber metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit des resorbierten Ambroxols wird durch die First-pass-Metabolisierung in der Leber um ein Drittel reduziert. Ambroxol und seine Metaboliten werden zu rund 90 % über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 10 % des Ambroxols werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Aufgrund des hohen Grades der Proteinbindung und des großen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Wiederfreisetzung des Wirkstoffs aus den Geweben ins Blut sind Dialyse und forcierte Diurese unwirksam bei der Elimination von Ambroxol. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Ambroxol-Clearance um 20–40 % herabgesetzt.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist mit der Akkumulation von Ambroxol-Metaboliten zu rechnen.

#### 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.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Acesulfam-Kalium  
Benzoessäure  
Glycerol 85 %  
Hyetellose  
Propylenglycol  
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)  
Himbeer-Aroma, o.w.A  
Vanille-Aroma, o.w.A  
Gereinigtes Wasser

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Angebrochene Flasche: 6 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Stehend lagern

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braune PET-Flaschen mit kindergesichertem PP-Verschluss und Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (5-ml-Spritze mit Maßstrichen alle 0,25 ml) plus Press-In-Adapter zum Einsetzen in den Flaschenhals.

Braune PET-Flaschen mit kindergesichertem PP-Verschluss mit Dosiereinsatz und Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (5-ml-Spritze mit Maßstrichen alle 0,25 ml).

Packungsgröße: 100 ml

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

84508.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
27. September 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Mai 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt