

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser**

Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 75 mg Ambroxolhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Weiß bis leicht gelbliche Pellets in einer Kapselhülle mit farblosem, durchsichtigem Unterteil und brauner Kappe.

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, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird für **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** folgende Dosierung empfohlen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

nehmen 1-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 75 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) ein.

Die Hartkapsel wird nach einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Ohne ärztlichen Rat sollte **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** nicht länger als 4–5 Tage eingenommen werden.

Hinweis:

Die schleimlösende Wirkung von **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

4.3 Gegenanzeigen

Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol oder einen der sonstigen Bestandteile.

Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser ist aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet. Für diese Altersgruppe stehen geeignete Applikationsformen als Tabletten, Saft oder Tropfen zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z.B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung darf **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** 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 Metabolite von Ambroxol gerechnet werden.

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

Bei kombinierter Anwendung von **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ambroxol bei Schwangeren vor. Dies betrifft insbesondere den Zeitraum bis zur 28. Schwangerschaftswoche. In tierexperimentellen Studien zeigte Ambroxol keine teratogenen Wirkungen (siehe 5.3). **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** 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-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

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

Keine bekannt

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig	(> 1/10)
häufig	(> 1/100, < 1/10)
gelegentlich	(> 1/1.000, < 1/100)
selten	(> 1/10.000, < 1/1.000)
sehr selten	(< 1/10.000, einschließlich gemeldeter Einzelfälle)
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht bekannt

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Hautausschlag, Atemnot, Fieber
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem und Juckreiz

Störungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen

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**a) Symptome einer 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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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 unterscheidet sich von Bromhexin durch das Fehlen einer Methylgruppe und die Einführung einer Hydroxyl-Gruppe in para-trans-Stellung des Cyclohexylrings. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt 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 Clara-Zellen im Bereich der kleinen Atemwege.

Es fördert die Bildung und Ausschleusung von oberflächenaktivem Material im Alveolar- und Bronchialbereich der fetalen und 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 beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu 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. $\frac{1}{3}$ vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metabolite (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 Metabolite beträgt ca. 22 Stunden.

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

Auf Grund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus 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 schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für die Metabolite von Ambroxol verlängert.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien der Sicherheitspharmakologie, Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität

und Kanzerogenität zeigen keine besondere Gefährdung für Menschen.

a) Akute Toxizität

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

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

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

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Ambroxol.

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

d) Reproduktionstoxizität

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Hypromellose, Acryl-Methacrylsäure-ester-Copolymerisat, Triethylcitrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid, Eisen(II,III)-oxid, Eisenoxidhydrat, Eisen(III)-oxid, Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Hartkapseln, retardiert
Packung mit 50 Hartkapseln, retardiert
Packung mit 100 Hartkapseln, retardiert

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6585.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Oktober 1985

Datum der Verlängerung der Zulassung:
30. Januar 2004

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser

Für **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** wurde im Jahr 1991 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ambroxol nach Einmalgabe von 1 Hartkapsel, retardiert **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** bzw. Referenzpräparat:

	Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	101,7 ± 24,1	96,5 ± 17,5
PTF [%]	112,0 ± 28,7	101,5 ± 23,9
AUC [h × ng/ml]	1514,6 ± 360,3	1560,4 ± 314,9

C_{max} maximale Plasmakonzentration
PTF Peak-Trough-Fluctuation
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** (Hartkapseln, retardiert) im Vergleich zum Referenzpräparat: 97,1 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).
Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

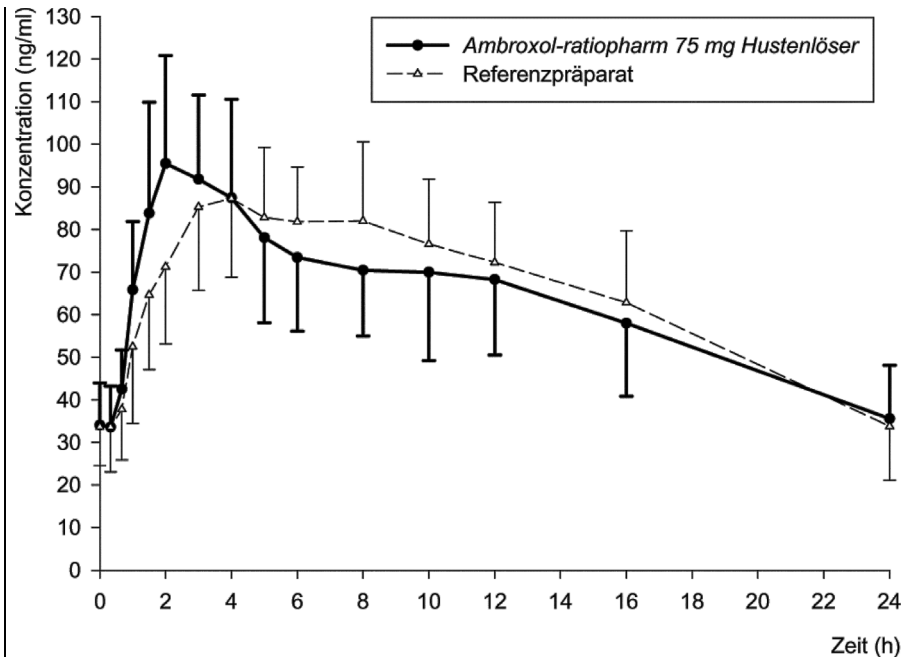


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ambroxol im Steady state nach letzimaliger Gabe von 1 Hartkapsel, retardiert **Ambroxol-ratiopharm® 75 mg Hustenlöser** bzw. Referenzpräparat.