

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml
Injektionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 15 mg Ambroxolhydrochlorid

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen, bei Patienten, bei denen eine orale Behandlung mit Ambroxol nicht möglich ist.

Ambroxol eignet sich als Zusatzmedikation zur Stimulierung alveolärer oberflächenaktiver Substanz (Surfactant) beim Atemnotsyndrom Früh- und Neugeborener.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden für **Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml** folgende Dosierungen empfohlen:

Zur Sekretolyse

Im Allgemeinen hat sich bei Erwachsenen die Gabe von 2–3-mal 1 Ampulle pro Tag bewährt. In schweren Fällen kann die Einzeldosis verdoppelt werden.

Bei Kindern gelten 1,2 bis 1,6 mg Ambroxolhydrochlorid/kg KG als Tagesrichtdosis.

Folgendes Dosierungsschema hat sich bewährt:

0–2 Jahre

2-mal täglich ½ Ampulle

2–5 Jahre

3-mal täglich ½ Ampulle

über 5 Jahre

2- bis 3-mal täglich 1 Ampulle

Zur Behandlung des Atemnotsyndroms

Zur Behandlung des Atemnotsyndroms bei Früh- und Neugeborenen hat sich eine Dosierung von 30 mg Ambroxolhydrochlorid/kg KG und Tag bewährt. Die Verabreichung sollte in vier Einzelgaben langsam i. v. erfolgen. Dabei wird die Anwendung der Einzeldosis mittels Kurzzeiteinfusion von mindestens 5 Minuten über eine Spritzenpumpe sowie eine Behandlungsdauer von 5 Tagen empfohlen.

Hinweise:

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen sollte die Erhaltungsdosis entsprechend vermindert oder der Abstand zwischen den Anwendungen (Dosierungsintervall) verlängert werden.

Nach Anbruch einer Ampulle Rest verworfen.

Die Anwendung von **Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml** sollte langsam über 5 Minuten intravenös erfolgen. Auch im Dauertropf kann eine Ampulle der Injektionslösung zusammen mit Ringer- oder physiologischer Kochsalzlösung gegeben werden.

Die Zumischung sollte unmittelbar vor der Anwendung erfolgen, die fertige Mischung sollte innerhalb von 6 Stunden angewendet werden. In der Intensivmedizin hat sich die Kombination von parenteraler und inhalativer Ambroxol-Therapie gut bewährt. Später kann die Therapie durch orale Ambroxol-Gaben bequem fortgesetzt werden.

Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml sollte so lange angewendet werden, bis der Patient auf orale Formen von Ambroxol umgestellt werden kann.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte vom behandelnden Arzt entschieden werden.

Hinweis:

Die schleimlösende Wirkung von Ambroxol wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

4.3 Gegenanzeigen

Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol oder einen der sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte **Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml** wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung darf **Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml** nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Anwendungsabständen 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. **Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml** enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

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

Bei kombinierter Anwendung von **Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml** 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 Fertilität, 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® 15 mg/2 ml** 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® 15 mg/2 ml** in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-
tüchtigkeit 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 bis < 1/10)
gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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)

Eine zu rasche intravenöse Gabe kann sehr selten Kopfschmerzen, Müdigkeit, Beinschwere und Zerschlagenheit hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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.

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

Bei der i.v. Anwendung beträgt die Bioverfügbarkeit definitionsgemäß 100 %.

Nach i.v. Gabe ist die Kinetik von Ambroxol im therapeutischen Bereich von 15–90 mg dosislinear und zeigt auch bei intravenösen Dosen von 1,0 g keine relevanten Abweichungen von der Dosislinearität. Ambroxol wird aus dem Blut rasch in die Gewebe verteilt. Ambroxol erreicht im Lungengewebe eine höhere Konzentration als im Plasma bei parenteraler Applikation.

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 auch 4.9).

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

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

c) Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes 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. Fertilitätsstörun-

gen 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

Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Mischung von **Ambroxol-ratiopharm® 15 mg/2 ml** (Injektionslösung) mit Injektionslösungen, deren pH-Wert über 6,3 liegt, sollte unterbleiben, da durch eine Verschiebung des pH-Wertes freie Ambroxol-Base ausflocken kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die Dauer der Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung beträgt 6 Stunden bei 25 °C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

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

6585.00.03

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. April 1986

Datum der Verlängerung der Zulassung:
25. März 2004

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt