

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ambrobeta Saft

15 mg/5 ml, Lösung zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml Lösung (1 Messlöffel) enthalten 15 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sorbitol, Natriummetabisulfit.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis schwach gelblich gefärbte, sirupartige Lösung, pH-Wert zwischen 4,0 und 6,0.

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 und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder bis 2 Jahre

Es werden 2-mal täglich je 2,5 ml Lösung eingenommen (entsprechend 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren

Es werden 3-mal täglich je 2,5 ml Lösung eingenommen (entsprechend 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren

Es werden 2–3-mal täglich je 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 10 ml Lösung (entsprechend 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen, danach werden 2-mal täglich je 10 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 20 ml Lösung (entsprechend 120 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) möglich.

Auf ärztliche Anweisung ist die Dauer der Anwendung prinzipiell nicht begrenzt. Die Patienten werden in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, dass ohne ärztlichen Rat Ambroxol nicht länger als 4–5 Tage eingenommen werden soll.

Art der Anwendung

Der Saft wird zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Hilfe der beigefügten Dosierhilfe (Messlöffel) eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Ambrobeta Saft 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 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.

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

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion oder einer schweren Leberkrankheit darf Ambroxol 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Ambrobeta Saft nicht einnehmen.

1 Messlöffel enthält 1,75 g Sorbitol (eine Quelle für 0,44 g Fructose), entsprechend ca. 0,15 Broteinheiten (BE). Sorbitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ambroxol mit Antitussiva 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

Ambroxol 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 Fötus. Trotzdem sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Anwendung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft beachtet werden. Insbesondere im ersten Trimester wird die Anwendung von Ambroxol nicht empfohlen.

Stillzeit

Ambroxol 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:* ≥ 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

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock, Angioödem und Juckreiz

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)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksstörungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit, Taubheitsgefühl im Mund

Gelegentlich: Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit

Selten: Trockenheit im Hals

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Taubheitsgefühl im Rachen

Nicht bekannt: Dyspnoe (als Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber, Schleimhautreaktionen

Sonstige Nebenwirkungen

Natriummetabisulfit kann selten Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

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, 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: Mukolytika

ATC-Code: R05CB06

In vorklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ambroxol, der Wirkstoff in Ambrobeta Saft, den Anteil des serösen Bronchialsekretes steigert. Ambroxol steigert zudem die Surfactant-Produktion durch direkten Angriff an den Pneumozyten-Typ 2 der Alveolen und den Clarazellen 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 Expektoratation und erleichtern das Abhusten.

Eine Langzeitanwendung (6 Monate) von Ambroxol-haltigen Retardkapseln zu 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-haltigen Retardkapseln zu 75 mg eine statistisch signifikante Besserung der Symptomatik hinsichtlich der Expektorationsbeschwerden, Husten, Dyspnoe und auskultatorischen Zeichen.

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

In vitro konnte festgestellt werden, dass Ambroxol einen antiinflammatorischen Effekt hat. So wurde die Zytokinfreisetzung aus mononukleären und polymorphonukleären Zellen des Blutes und des Gewebes durch Ambroxol *in vitro* signifikant reduziert.

In klinischen Studien an Patienten mit einer Halsentzündung konnte gezeigt werden, dass Ambroxol appliziert als 20 mg Lutschtablette den Schmerz und die Rötung im Hals signifikant reduziert.

Diese pharmakologischen Eigenschaften stehen im Einklang mit der zusätzlichen Beobachtung von schneller Schmerzlinderung, die bei der inhalativen Ambroxol-Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege in klinischen Wirksamkeitsstudien gemacht wurde.

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

Absorption

Die Resorption von Ambroxol 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 und nach einem Median von 6,5 Stunden nach der Gabe von langsam freisetzenden 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 unveränderter Wirkstoff-Freigabe (60 mg Tagesdosis, 2 x täglich 30 mg).

Distribution

Die Verteilung von Ambroxol 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. Im therapeutischen Bereich beträgt die Bindung an Plasmaproteine ca. 90%.

Metabolismus und Elimination

Ungefähr 30% der oral verabreichten Dosis wird durch den First-Pass-Metabolismus abgebaut. Ambroxol 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 Ambroxol zu Dibromanthranilsäure verantwortlich ist.

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

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

Nahrungsmittel haben keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Ambroxol.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ambroxol hat einen niedrigen Index akuter Toxizität.

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 Ambroxol über 4 Wochen bei Ratten (4, 16 und 64 mg/kg [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.

Ambroxol 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 Ambroxol leicht toxisch für Muttertiere und Jungtiere (verzögerte Entwicklung des Körpergewichtes und reduzierte Wurfgröße).

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

Ambroxol 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

- Sorbitol-Lösung 70 %
(nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)
- Gereinigtes Wasser
- Glycerol 85 %
- Povidon K 90
- Natriumcyclamat
- Benzoesäure
- Citronensäure-Monohydrat
- Natriumhydroxid
- Natriummetabisulfit (Ph.Eur.)
- Himbeeraroma

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch der Flasche beträgt die Haltbarkeit 12 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit PE-Schraubverschluss, PE-Ausgießer und PP-Messlöffel.

Packungen mit 100 ml und 200 ml Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Telefon 0821 748810
Telefax 0821 74881420
E-Mail: info@betapharm.de

Unsere Service-Nummern für Sie:

Telefon 0800 7488100
Telefax 0800 7488120

8. Zulassungsnummer

8193.00.02

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.10.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09.02.2004

10. Stand der Information

April 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig