



## AmbroHEXAL® S Hustentropfen 15 mg/ml AmbroHEXAL® S Hustensaft 30 mg/5 ml

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

AmbroHEXAL® S Hustentropfen 15 mg/ml, Tropfen zum Einnehmen, Lösung  
AmbroHEXAL® S Hustensaft 30 mg/5 ml, Lösung zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*  
1 ml Lösung zum Einnehmen (ca. 20 Tropfen) enthält 15 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*  
1 Messlöffel mit 5 ml Lösung zum Einnehmen enthält 30 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzoessäure, Levomenthol, Sorbitol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*  
Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose Lösung.

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*  
Lösung zum Einnehmen

Klare oder fast klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung zum Einnehmen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen wie akute Schübe chronischer Bronchitiden, Bronchiektasien, asthmoide Bronchitiden und Asthma bronchiale.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*  
Kinder bis 2 Jahre

Es werden 2-mal täglich ½ ml Lösung zum Einnehmen, entsprechend 2-mal 10 Tropfen, eingenommen (entsprechend 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

##### Kinder von 2-5 Jahren

Es werden 3-mal täglich ½ ml Lösung zum Einnehmen, entsprechend 3-mal 10 Tropfen, eingenommen (entsprechend 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

##### Kinder von 6-12 Jahren

Es werden 2-3-mal täglich 1 ml Lösung zum Einnehmen, entsprechend 2-3-mal 20 Tropfen, eingenommen (entsprechend 30-45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

##### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

In der Regel werden während der ersten 2-3 Tage 3-mal täglich 2 ml Lösung zum Einnehmen, entsprechend 3-mal 40 Tropfen, eingenommen (entsprechend 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach werden 2-mal täglich 2 ml Lösung zum Einnehmen, entsprechend 2-mal 40 Tropfen, eingenommen (entsprechend 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

##### *AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*

##### Kinder bis 2 Jahre

Es werden 2-mal täglich ¼ Messlöffel mit 1,25 ml Lösung zum Einnehmen eingenommen (entsprechend 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

##### Kinder von 2-5 Jahren

Es werden 3-mal täglich ¼ Messlöffel mit 1,25 ml Lösung zum Einnehmen eingenommen (entsprechend 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

##### Kinder von 6-12 Jahren

Es werden 2-3-mal täglich ½ Messlöffel mit 2,5 ml Lösung zum Einnehmen (entsprechend 30-45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

##### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

In der Regel werden während der ersten 2-3 Tage 3-mal täglich 1 Messlöffel mit 5 ml Lösung zum Einnehmen (entsprechend 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen, danach werden 2-mal täglich 1 Messlöffel mit 5 ml Lösung zum Einnehmen (entsprechend 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

Bei der Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre ist eine Steigerung der Wirksamkeit gegebenenfalls durch die Gabe von 2-mal täglich je 60 mg Ambroxolhydrochlorid (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 AmbroHEXAL S nicht länger als 4-5 Tage eingenommen werden soll.

##### **Art der Anwendung**

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*  
Die Packung enthält einen Messbecher mit Einteilungen u. a. bei 1, 2 und 4 ml.

Die Lösung zum Einnehmen wird zu oder unabhängig von den Mahlzeiten in Flüssigkeit (z. B. Wasser, Tee oder Saft) verdünnt eingenommen.

sigkeit (z. B. Wasser, Tee oder Saft) verdünnt eingenommen.

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*  
Die Packung enthält einen 5 ml Messlöffel mit Einteilungen bei 2,5 und 1,25 ml.

Die Lösung zum Einnehmen wird zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Hilfe der beigefügten Dosierhilfe (Messlöffel) eingenommen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

AmbroHEXAL S darf bei Kindern unter 2 Jahren nur auf ärztliche Anweisung hin angewendet werden.

*Zusätzlich für AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*

Überempfindlichkeit gegen Methyl-4-hydroxybenzoat oder Propyl-4-hydroxybenzoat.

*Zusätzlich für AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*

Überempfindlichkeit gegen Levomenthol.

#### 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 Hautausschlages (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 AmbroHEXAL S wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion oder einer schweren Leberkrankheit darf AmbroHEXAL S 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 Metabolite von Ambroxol erwartet werden.

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*  
Patienten mit der seltenen hereditären



## AmbroHEXAL® S Hustentropfen 15 mg/ml AmbroHEXAL® S Hustensaft 30 mg/5 ml

Fructose-Intoleranz sollten AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**  
Bei gleichzeitiger Anwendung von AmbroHEXAL S 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**

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 AmbroHEXAL S nicht empfohlen.

**Stillzeit**

Der Wirkstoff 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/toxisch epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose)

**Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig:* Geschmacksstörungen

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Übelkeit, Taubheitsgefühl im Mund  
*Gelegentlich:* Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit  
*Selten:* Trockenheit im Hals  
*Sehr selten:* Sialorrhö

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Häufig:* Taubheitsgefühl im Rachen  
*Nicht bekannt:* Dyspnoe (als Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion)

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Gelegentlich:* Fieber, Schleimhautreaktionen

*Zusätzlich für AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, 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  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://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 kön-

nen 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 Ambroxolhydrochlorid, der Wirkstoff in AmbroHEXAL S, den Anteil des serösen Bronchialsekretes steigert. Ambroxolhydrochlorid 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 Expektorations- und erleichtern das Abhusten.

*In vitro* konnte festgestellt werden, dass Ambroxolhydrochlorid einen antiinflammatorischen Effekt hat. So wurde die Zytokinfreisetzung 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.

**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 1-2,5 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 % (dosisbezogen) im Vergleich zu den Tabletten mit unver-



**AmbroHEXAL® S Hustentropfen 15 mg/ml**  
**AmbroHEXAL® S Hustensaft 30 mg/5 ml**

änderter Wirkstofffreigabe (60 mg Tagesdosis, 2-mal täglich 30 mg).

**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.

Im therapeutischen Bereich beträgt die Bindung an Plasmaproteine ca. 90 %.

**Biotransformation und Elimination**

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.

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 1,3-2-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.

Nahrungsmittel haben keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Ambroxolhydrochlorid.

**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: Toxizitätsstudien mit Ambroxolhydrochlorid 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.

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).

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

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 Potential.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*

- Citronensäure-Monohydrat
- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
- Natriumhydroxid
- Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
- gereinigtes Wasser
- Aromastoffe (Himbeere)

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*

- Benzoesäure
- Glycerol 85 %
- Hyetellose
- Levomenthol

- Propylenglycol
- Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)
- gereinigtes Wasser
- Aromastoffe (Aprikose)

**Hinweis für Diabetiker**

1 Messlöffel (entsprechend 5 ml) enthält 0,88 g Sorbitol (eine Quelle für 0,22 g Fructose), entsprechend ca. 0,07 Broteinheiten (BE). Sorbitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch**

Nach Anbruch 12 Monate verwendbar.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*

Packungen mit 50 ml und 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*

Packungen mit 100 ml und 250 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 ZULASSUNGEN**

Hexal AG  
 Industriestraße 25  
 83607 Holzkirchen  
 Telefon: (08024) 908-0  
 Telefax: (08024) 908-1290  
 E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*  
 35959.00.00

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*  
 35959.01.00



**AmbroHEXAL® S Hustentropfen 15 mg/ml**  
**AmbroHEXAL® S Hustensaft 30 mg/5 ml**

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

*AmbroHEXAL S Hustentropfen 15 mg/ml*

Datum der Erteilung der Zulassung:

23. Juli 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Dezember 2003

*AmbroHEXAL S Hustensaft 30 mg/5 ml*

Datum der Erteilung der Zulassung:

20. August 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Dezember 2003

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig