



# AmbroHEXAL® Hustenlöser Brausetabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
AmbroHEXAL® Hustenlöser Brausetabletten, 60 mg

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**  
1 Brausetablette enthält 60 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose, Natriumverbindungen, Sorbitol (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**  
Brausetablette

Weißer, runde Brausetabletten mit Bruchkerbe. Die Brausetablette kann in 2 gleiche Dosen geteilt werden.

**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**

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre  
In der Regel wird während der ersten 2-3 Tage 3-mal täglich je ½ Brausetablette (entsprechend 3-mal 30 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen, danach wird 2-mal täglich je ½ Brausetablette (entsprechend 2-mal 30 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 1 Brausetablette (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 Hustenlöser Brausetabletten nicht länger als 4-5 Tage eingenommen werden sollen.

**Art der Anwendung**

AmbroHEXAL Hustenlöser Brausetabletten werden zu oder unabhängig von den Mahlzeiten in einem Glas kaltem Wasser aufgelöst eingenommen.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

AmbroHEXAL Hustenlöser Brausetabletten sind aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahren.

**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) sollten AmbroHEXAL Hustenlöser Brausetabletten wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion oder einer schweren Leberkrankheit dürfen AmbroHEXAL Hustenlöser Brausetabletten 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten AmbroHEXAL Hustenlöser Brausetabletten nicht einnehmen.

1 Brausetablette enthält 5,5 mmol (126,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von AmbroHEXAL Hustenlöser Brausetabletten 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 Hustenlöser Brausetabletten 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)



# AmbroHEXAL® Hustenlöser Brausetabletten

## 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

## 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 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 Ambroxolhydrochlorid, der Wirkstoff in AmbroHEXAL Hustenlöser Brausetabletten, 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 klei-

nen 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 unveränderter 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 einschließ-



## AmbroHEXAL® Hustenlöser Brausetabletten

lich 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

- Citronensäure
- Lactose
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Natriumcarbonat
- Natriumchlorid
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Natriumcyclamat
- Natriumhydrogencarbonat
- Saccharin-Natrium 2 H<sub>2</sub>O
- Simeicon
- Sorbitol (Ph.Eur.)
- Aromastoffe (Kirsche)

#### Hinweis für Diabetiker

1 Brausetablette enthält 0,01 BE.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Röhrchen nach Tablettenentnahme wieder fest verschließen.

Nicht über 30 °C lagern.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP-Röhrchen mit PE-Verschluss mit Trocknungsmittel

Packung mit 20 Brausetabletten

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

12804.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. März 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. März 2003

### 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig