



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AmbroHEXAL injekt
15 mg/2 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 15 mg Ambroxolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

AmbroHEXAL injekt enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Zur Förderung der pulmonalen Surfactant-Produktion bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit Atemnotsyndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 1,2-1,6 mg Ambroxolhydrochlorid pro kg Körpergewicht als Tagesrichtdosis.

Folgendes Dosierungsschema hat sich bewährt:

0-2 Jahre

2-mal täglich ½ Ampulle (entsprechend 2-mal täglich 1 ml Injektionslösung)

2-5 Jahre

3-mal täglich ½ Ampulle (entsprechend 3-mal täglich 1 ml Injektionslösung)

über 5 Jahre

2-3-mal täglich 1 Ampulle (entsprechend 2-3-mal täglich 2 ml Injektionslösung)

Über die Dauer der Anwendung sollte individuell nach Krankheitsverlauf entschieden werden.

Zur Förderung der pulmonalen Surfactant-Produktion bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit Atemnotsyndrom

Es hat sich eine Dosierung von 30 mg Ambroxolhydrochlorid pro kg Körpergewicht und Tag bewährt. Die Verabreichung sollte in 4 Einzelgaben langsam i.v. erfolgen. Dabei werden die Anwendung der Einzeldosis mittels intravenöser Infusion über mindestens 5 Minuten über eine Spritzenpumpe sowie eine Behandlungsdauer von 5 Tagen empfohlen.

AmbroHEXAL injekt

15 mg/2 ml Injektionslösung



Art der Anwendung

Die Applikation von AmbroHEXAL injekt soll langsam über 5 Minuten i.v. erfolgen. Im Dauertropf können 1-6 Ampullen AmbroHEXAL injekt zu 250-500 ml physiologischer Kochsalzlösung 0,9 % oder Ringerlösung zugemischt werden. Die Zumischung sollte unmittelbar vor der Anwendung erfolgen und die fertige Mischung innerhalb von 6 Stunden appliziert werden.

Über die Dauer der Anwendung sollte individuell nach Indikation und Krankheitsverlauf entschieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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 Hautausschlags (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) darf AmbroHEXAL injekt wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei beeinträchtigter Nierenfunktion oder einer schweren Leberkrankheit sollte AmbroHEXAL injekt mit Vorsicht verabreicht 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.

AmbroHEXAL injekt darf bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

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

AmbroHEXAL injekt enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden bisher keine klinisch relevanten nachteiligen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berichtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von AmbroHEXAL injekt 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 überschreitet die Plazentaschranke. Tierstudien zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung. Umfangreiche klinische Erfahrungen nach der 28. Schwangerschaftswoche haben keine Hinweise für schädliche Auswirkungen auf den Fetus ergeben. Dennoch sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich einer Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft zu beachten. Insbesondere während des 1. Schwangerschaftsdrittels wird die Anwendung von AmbroHEXAL injekt 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 Fertilität.

AmbroHEXAL injekt

15 mg/2 ml Injektionslösung



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 ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ 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 anaphylaktischen Schocks, Angioödem und Juckreiz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Hautausschlag, Urtikaria

Nicht bekannt: schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermaler Nekrolyse und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Obstipation, vermehrter Speichelfluss, Trockenheit im Hals

Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Bauchschmerzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinorrhö, Dyspnoe (als Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Dysurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Temperaturanstieg mit Schüttelfrost, 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

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.

AmbroHEXAL injekt

15 mg/2 ml Injektionslösung



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mukolytika
ATC-Code: R05CB06
Pharmakotherapeutische Gruppe: Surfactant-Präparate
ATC-Code: R07AA03

In vorklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ambroxolhydrochlorid, der Wirkstoff von AmbroHEXAL injekt, den Anteil des serösen Bronchialsekretes steigert. Ambroxolhydrochlorid steigert die Surfactant-Produktion und stimuliert die Aktivität des Flimmerepithels. Aus diesen Wirkungen resultiert ein verbesserter Fluss und Transport des Schleims (mukoziliäre Clearance). In klinisch-pharmakologischen Studien konnte die verbesserte mukoziliäre Clearance nachgewiesen werden.

Die Steigerung der Flüssigkeitssekretion und mukoziliären Clearance unterstützt die Expektion und erleichtert das Abhusten.

In vitro wird die Zytokinfreisetzung aus im Blut befindlichen, aber auch aus gewebegebundenen mononukleären und polymorphkernigen Zellen durch Ambroxolhydrochlorid signifikant reduziert.

Weiterhin wurden in verschiedenen präklinischen Untersuchungen antioxidative Effekte von Ambroxol festgestellt.

Nach der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid sind die Konzentrationen der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Erythromycin in bronchopulmonalen Sekreten und im Sputum erhöht.

In klinischen Studien zur Förderung der pulmonalen Surfactant-Produktion bei Früh- und Neugeborenen mit Atemnotsyndrom trat die positive Wirkung nach 2 Behandlungstagen zutage.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Ambroxolhydrochlorid wird bei Erwachsenen zu ca. 90 % an Plasmaproteine gebunden und in einem etwas niedrigeren Ausmaß (60-70 %) bei Neugeborenen. Der Wirkstoff überschreitet die Plazentaschranke und erreicht die Lunge des Fetus. Das hohe Verteilungsvolumen von 410 l weist, verglichen mit dem Plasma, auf eine Anreicherung im Gewebe hin, und es wurde gezeigt, dass die Konzentration im Lungengewebe um einen Faktor ≥ 17 größer war als die im Blut.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus dem Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten.

Biotransformation und Elimination

Ambroxolhydrochlorid wird primär in der Leber durch Glukuronidierung und in geringem Umfang Spaltung zu Dibromanthranilsäure (ca. 10 % der Dosis) abgebaut. Daneben entstehen einige kleinere Metaboliten. Studien an humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass CYP3A4 für den Metabolismus von Ambroxolhydrochlorid zu Dibromanthranilsäure verantwortlich ist.

Innerhalb von 3 Tagen intravenöser Verabreichung werden 4,6 % von der Dosis in freier Form und 35,6 % von der Dosis in konjugierter Form im Urin wiedergefunden.

Ambroxolhydrochlorid wird mit einer terminalen Plasmahalbwertszeit von etwa 10 Stunden eliminiert. Bei Neugeborenen, die wiederholte i.v.-Applikationen erhielten, war die Eliminationshalbwertszeit ungefähr verdoppelt, was auf eine reduzierte Clearance hinweist.

Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20-40 % verringert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss mit einer Kumulation der Metaboliten (z. B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide) von Ambroxol gerechnet werden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ambroxolhydrochlorid hat einen niedrigen Index akuter Toxizität.

AmbroHEXAL injekt

15 mg/2 ml Injektionslösung



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) betrug 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 betrug 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 Potenzial 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 tumorerzeugendes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Citronensäure-Monohydrat
- Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen außer den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten Lösungen zur Infusion oder Injektion gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 5 Ampullen aus Braunglas des Typ I mit je 2 ml Injektionslösung und Bündelpackungen mit 20 (4x5) Ampullen aus Braunglas des Typ I mit je 2 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

AmbroHEXAL injekt

15 mg/2 ml Injektionslösung



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

7241.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / DATUM DER VERLÄNGERUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 1986
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. November 2004

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig