

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ambroxol AL comp.

Ambroxolhydrochlorid 75 mg und Doxycyclin 100 mg pro Hartkapsel, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel, retardiert enthält: 75 mg Ambroxolhydrochlorid und 115,4 mg Doxycyclinhyclat (entspr. 100 mg Doxycyclin)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Hartkapsel, retardiert enthält 68,84 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert
Kapseloberteil dunkelblau opak, Kapselunterteil weiß opak, Kapselinhalt: weiße bis cremefarbene und gelbliche Pellets.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Bei akuten Schüben chronischer Bronchitiden mit gleichzeitiger krankhafter Schleimeindickung, sofern sie durch Doxycyclinempfindliche Erreger verursacht sind.

Hinweise:

Das Arzneimittel darf ausschließlich bei Jugendlichen und Erwachsenen im Körpergewichtsbereich von 50–70 kg angewendet werden.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Ambroxol AL comp. zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 50–70 kg

nehmen am 1. Tag 1-mal 2 Hartkapseln Ambroxol AL comp. (entspr. 200 mg Doxycyclin und 150 mg Ambroxolhydrochlorid) und an den folgenden Tagen je 1-mal 1 Hartkapsel Ambroxol AL comp. (entspr. 100 mg Doxycyclin und 75 mg Ambroxolhydrochlorid) ein.

Für Patienten über 70 kg ist Ambroxol AL comp. nicht geeignet. Für Kinder unter 12 Jahren und Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg ist Ambroxol AL comp. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ambroxol AL comp. sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder während einer anderen Mahlzeit eingenommen werden. Zur Vermeidung von Ösophagus-Ulzera ist Ambroxol AL comp. unzerkaut, mit reichlich Flüssigkeit (keine Milch), in aufrechter Position und nicht unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen. Die Einnahme während einer Mahlzeit kann die

Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern.

Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei den zugrunde liegenden Erkrankungen ist zu achten.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und sollte in der Regel 5 Tage nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Ambroxol AL comp. darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Tetracycline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Kindern unter 12 Jahren sowie Jugendlichen und Erwachsenen unter 50 kg Körpergewicht,
- in der Schwangerschaft und Stillzeit,
- bei eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nachgewiesene Infektionen durch Staphylokokken, Streptokokken oder Pneumokokken sollten nicht mit Ambroxol AL comp. behandelt werden, weil die Resistenzsituation bezüglich Doxycyclin ungünstig ist.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z.B. bei der Anwendung von Antitussiva oder beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte Ambroxol AL comp. wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie) muss die Behandlung mit Ambroxol AL comp. sofort abgebrochen werden. Die der Symptomatik und den aktuellen Therapieempfehlungen entsprechenden Notfallmaßnahmen sind durch fachkundige Personen einzuleiten (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 Hautausschlages (manchmal verbunden mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) die Anwendung von Ambroxol AL comp. unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Anhaltende, schwere Durchfälle während oder nach der Therapie mit Ambroxol AL comp. können ein Zeichen für eine potenziell lebensbedrohliche pseudomembranöse Enterokolitis sein. Bei Auftreten einer pseudomembranösen Enterokolitis ist eine Beendigung der Therapie mit Ambroxol AL comp., in Abhängigkeit von der Indikation, in der Regel erforderlich und gegebenenfalls sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Unter UV-Strahlenexposition (Sonne, Solarien, spezifische Arbeitsplätze) kann es zu phototoxischen Reaktionen der belichteten Hautareale kommen. Eine UV-Exposition sollte daher während der Behandlung mit Ambroxol AL comp. vermieden werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Bei unsachgemäßer Einnahme (im Liegen) von Kapseln, die Doxycyclinhyclat enthalten, können Ösophagusulzerationen auftreten, weil die Kapseln an der Ösophagusschleimhaut festkleben und durch Hydrolyse lokal stark sauer reagierende Lösungen freigesetzt werden können.

Die Kombination einer potenziell nephrotoxischen Methoxyfluran-Narkose mit Ambroxol AL comp. kann zum Nierenversagen führen.

Kurz vor, während oder nach einer Isotretinoin-Behandlung der Akne ist von einer Behandlung mit Ambroxol AL comp. Abstand zu nehmen, da beide Arzneimittel in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) bewirken können.

Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin und Ambroxol AL comp. erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Ambroxol AL comp. nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Resorption des in Ambroxol AL comp. enthaltenen Doxycyclins aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Calcium und Magnesium oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden. Daher sollten derartige Nahrungs- oder Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Stunden eingenommen werden.

Das Antibiotikum Rifampicin, einige Wirkstoffe aus der Klasse der Barbiturate und andere antikonvulsiv wirksame Pharmaka wie Carbamazepin, Diphenylhydantoin und Primidon sowie chronischer Alkoholabusus können aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber den Abbau von Doxycyclin beschleunigen, so dass unter üblicher Dosierung von Ambroxol AL comp. keine therapeutisch wirksamen Doxycyclin-Konzentrationen erreicht werden.

Ambroxol AL comp. kann die Wirkung von Sulfonylharnstoff-Derivaten sowie Antikoagulanzen vom Dicumarol-Typ verstärken. Bei kombinierter Verabreichung sollte eine Kontrolle der Blutzucker- bzw. der Gerinnungsparameter erfolgen und gegebenenfalls eine entsprechende Dosisreduktion dieser Arzneimittel vorgenommen werden.

Durch gleichzeitige Anwendung von Ambroxol AL comp. und Ciclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Ambroxol AL comp. und Betalaktam-Antibiotika sollte vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

In seltenen Fällen kann unter der Therapie mit Ambroxol AL comp. die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Der Nachweis von Zucker, Eiweiß, Urobilinogen und von Katecholaminen im Urin kann durch Einnahme von Ambroxol AL comp. gestört werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Ambroxol AL comp.-Einnahme.

Doxycyclin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 30–40% der mütterlichen Plasmakonzentration.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern bis zum 8. Lebensjahr dürfen Tetracycline nicht angewendet werden, da bei Feten vom 4. Schwangerschaftsmonat an, bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr durch die Ablagerung von Orthophosphat-Komplexen Zahnverfärbungen, Zahnschmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können.

Für die Anwendung von Ambroxol in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine ausreichenden Erfahrungen am Menschen vor. Der Wirkstoff geht ebenfalls in die Muttermilch über.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Verkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herz-/Kreislaufkrankungen

Sehr selten: Tachykardie, Arrhythmie, Kreislaufversagen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Blutgerinnungsstörung.

Selten: Leukozytopenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphozytopenie, Lymphadenopathie, atypische Lymphozyten und toxische Granulationen der Granulozyten.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri), die nach Beendigung der Therapie reversibel ist. Sie äußert sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise durch eine Sehstörung aufgrund eines Papillenödems.

Selten: Störung bzw. der Verlust der Geruchs- und Geschmacksempfindung, welche nur in einigen Fällen und nur teilweise reversibel waren.

Sehr selten: Krampfanfälle oder Parästhesien.

Augenerkrankungen

Einzelfälle: Über eine in der Regel vorübergehende Kurzsichtigkeit (Myopie) unter Einnahme von Tetracyclinen ist berichtet worden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Störungen in Form von Sodbrennen, Magendruck, Erbrechen, Meteorismus, Fettstühlen und Diarrhöen. Gelegentlich: Stomatitis, Pharyngitis, Heiserkeit, Schluckbeschwerden und vereinzelt schwarze Haarzunge.

Selten: Ösophagusulzerationen.

Sehr selten: Pseudomembranöse Kolitis (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie.

Tetracycline können Nierenschäden verursachen oder eine schon vorher bestehende Nierenfunktionseinschränkung verschlimmern.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Unter UV-Bestrahlung kann es zu phototoxischen Reaktionen kommen, auch mit Beteiligung der Nägel (siehe auch Abschnitt 4.4).

Selten: Hautausschlag, Urtikaria.

Sehr selten: Hautjucken.

Nicht bekannt: Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Myalgie und Arthralgie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Insbesondere die langfristige oder wiederholte Anwendung von Ambroxol AL comp. kann zu Superinfektionen und Kolonisationen mit resistenten Bakterien oder Pilzen führen.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen. Dazu gehören generalisiertes Exanthem, Erythem, Urtikaria, Hautjucken, Ödeme der Haut, der Schleimhäute oder der Gelenke.

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis.

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem und Juckreiz.

Leber- und Gallenerkrankungen

Bei Überdosierungen besteht die Gefahr von Leberschäden. Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe und Angstzustände.

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

Doxycyclin ist bei einmaliger oraler Aufnahme in mehrfachen therapeutischen Dosen nicht akut toxisch. Akute Doxycyclin-Intoxikationen sind bisher nicht beschrieben. Bei Überdosierung besteht jedoch die Gefahr von parenchymatösen Leber- und Nierenschädigungen sowie einer Pankreatitis.

Schwerwiegende Intoxikationserscheinungen bei Überdosierung von Ambroxol sind nicht bekannt. Es sind kurzzeitige Unruhe und Diarrhö berichtet worden. In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen könnten bei extremer Überdosierung vermehrte Hyper-salivation, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Bei parenteraler Gabe von Ambroxol bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag traten keine Intoxikationserscheinungen auf.

Therapie bei Überdosierung von Ambroxol AL comp.

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Bei einer oralen Überdosis von Ambroxol AL comp. sollten die noch nicht resorbierten Anteile von Doxycyclin durch Gabe von Antazida, Magnesium- oder Calcium-Salzen zu nicht resorbierbaren Chelatkomplexen gebunden werden. Auslösen von Erbrechen oder Magenspülung sind nicht angezeigt. Nach sofortigem Absetzen der Therapie sind unter Umständen symptomatische Maßnahmen indiziert.

Die Serumspiegel von Doxycyclin und Ambroxolhydrochlorid können weder durch Hämo- noch durch Peritonealdialyse gesenkt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Doxycyclin (ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline) mit Ambroxol.

ATC-Code: R05GB01

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Doxycyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend bakteriostatische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC (Area under the curve, Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Doxycyclin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Zumeist beruht die Resistenz auf dem Vorhandensein von Effluxpumpen, die Tetracycline aktiv aus der Zelle transportieren.
- Als weiterer Mechanismus sind ribosomale Schutzproteine beschrieben, die eine Bindung von Doxycyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Doxycyclin.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Doxycyclin mit anderen Tetracyclinen. Tetracyclin-intermediäre/-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Doxycyclin sein.

Grenzwerte

Die Testung von Doxycyclin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

¹⁾ Tetracyclin-sensible Isolate sind immer Doxycyclin-sensibel, aber auch einige Tetracyclin-resistente Isolate können Doxycyclin-sensibel sein. Zur Bestimmung der Doxycyclin-Empfindlichkeit von Tetracyclin-resistenten Isolaten sollte die MHK von Doxycyclin bestimmt werden.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen

über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Doxycyclin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> [°]
<i>Listeria monocytogenes</i> ^{° 1}
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Tropheryma whippelii</i> [°]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bartonella henselae</i> [°]
<i>Borrelia burgdorferi</i> [°]
<i>Burkholderia mallei</i> [°]
<i>Burkholderia pseudomallei</i> [°]
<i>Brucella</i> spp. [°]
<i>Francisella tularensis</i> [°]
<i>Haemophilus ducreyi</i> [°]
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i> [°]
<i>Vibrio cholerae</i> [°]
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> [°]
<i>Yersinia enterocolitica</i> [°]
<i>Yersinia pestis</i> [°]
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> [°]
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydia pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydia psittaci</i> [°]
<i>Ehrlichia</i> spp. [°]
<i>Leptospira</i> spp. [°]
<i>Mycoplasma hominis</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Rickettsia</i> spp. [°]
<i>Treponema pallidum</i> ^{° Δ}
<i>Ureaplasma urealyticum</i> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>

<i>Streptococcus agalactiae</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren z.T. auf Daten zu Tetracyclin.

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
- Δ Nur bei Penicillinallergie
- ¹ Doxycyclin ist nur zur Therapie okuloglandulärer oder kutaner Listeriosen bei Penicillinallergie geeignet.
- ² Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl zur Therapie der Pneumokokken-Pneumonie und systemischer Pneumokokken-Infektionen.

Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen durch *Escherichia coli* und andere Enterobacteriaceae-Spezies.

Ambroxol ist ein aktiver N-Desmethyl-Metabolit des Bromhexins. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden. Im Tierversuch steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleims gefördert werden. Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Synthese und Sekretion von Surfactant („Surfactant-Aktivierung“) nach Ambroxol-Gabe berichtet, ferner wurden Hinweise für eine Erhöhung der Permeabilität der Gefäß-Bronchialschranke gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Doxycyclin

Nach oraler Applikation wird Doxycyclin aus dem oberen Teil des Dünndarms fast vollständig resorbiert (>90% einer Dosis).

Bereits nach 30 Minuten werden relevante Konzentrationen und nach 1–2 Stunden die Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht. Nach Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg wurden Spitzenkonzentrationen in einem Bereich von 3–5,3 mg/l ermittelt. Unter therapeutischen Bedingungen wird normalerweise am 1. Behandlungstag eine Dosis von 200 mg verabreicht und an den folgenden Tagen (im 24-stündigen Abstand) Einzeldosen von jeweils 100 mg. Dadurch werden *Steady-State*-Konzentrationen schnell erreicht. Beim 200 mg/100 mg-Schema sind diese etwa so hoch wie nach Verabreichung einer 200 mg-Einzeldosis.

Ähnlich hohe Konzentrationen erhält man nach einer einmaligen intravenösen Infusion einer 200 mg-Dosis.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim gesunden Menschen ca. 16 ± 6 Stunden; sie kann bei eingeschränkter Nierenfunktion gering, bei Lebererkrankungen stärker verlängert sein. Die Proteinbindung von Doxycyclin beträgt 80–90%.

Die Verteilung erfolgt rasch im gesamten Organismus, wobei die Penetration in das ZNS, auch durch die entzündeten Meningen, relativ gering ist. Eine hohe Gallenkonzentration und gute Gewebediffusion werden insbesondere in der Leber, den Nieren, der Lunge, der Milz, den Knochen und den Genitalorganen erreicht. Das scheinbare Verteilungsvolumen des Doxycyclins beträgt etwa 0,75 l/kg.

Doxycyclin wird im menschlichen Organismus nur zu einem geringen Anteil ($\leq 10\%$ einer Dosis) metabolisiert, so dass die Exkretion im Wesentlichen in Form der mikrobiologisch aktiven Substanz über Darm (durch transintestinale Sekretion und über die Galle) und Nieren erfolgt.

Innerhalb von 24 Stunden werden im Urin ca. 41% (Bereich: 22–60%) einer Doxycyclin-Dosis wiedergefunden. Aufgrund der pharmakokinetischen Besonderheiten ist die Halbwertszeit des Doxycyclins bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam verlängert.

Ambroxol

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. T_{max} nach oraler Gabe beträgt 1–3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-pass-Metabolismus um ca. $\frac{1}{3}$ vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metaboliten (z.B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide). 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 Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt zu 90% renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10% der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.

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.

Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20–40% verringert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für die Metaboliten von Ambroxol verlängert.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Doxycyclin

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Doxycyclin haben keine besondere

Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

Ambroxol

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

Chronische Toxizität

Doxycyclin

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Doxycyclin an verschiedenen Tierspezies (Affe, Ratte, Hund, Hamster) mit einer Dauer bis zu 1 Jahr zeigten keine signifikanten pathologischen Veränderungen. In den Untersuchungsgruppen mit sehr hohen Dosierungen traten Störungen im Gastrointestinaltrakt auf.

Ambroxol

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ambroxol an 2 Tierspezies zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Doxycyclin

Aus einer 18-Monats-Rattenstudie ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Doxycyclin. Doxycyclin wurde nicht angemessen bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisher durchgeführte *In-vivo*- und *In-vitro*-Tests verliefen negativ.

Ambroxol

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Ambroxol.

Ambroxol wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; bisherige Untersuchungen verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Doxycyclin

Teratologische Untersuchungen für Doxycyclin wurden an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Maus, Affe, Kaninchen) durchgeführt. Es zeigten sich keine kongenitalen Missbildungen. Bei Feten vom 4. Monat an kann es durch Einlagerungen von Doxycyclin zu Zahnverfärbungen, Zahnschmelzdefekten und einer Verzögerung des Knochenwachstums kommen.

Ambroxol

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte und Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg bzw. 200 mg/kg keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen 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. Mit der Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen bisher keine Erfahrungen vor.

Phototoxizität

Doxycyclin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, Povidon K 30, Schellack, Talkum, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose),

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132), Titan-dioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium Blisterpackung

Originalpackung mit 10 und 20 Hartkapseln, retardiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

9693.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Mai 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Februar 2005

10. Stand der Information

März 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin