

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Spasmo-Mucosolvan® Saft  
0,005 mg/7,5 mg in 5 ml Lösung zum Einnehmen

Wirkstoffe: Clenbuterolhydrochlorid und Ambroxolhydrochlorid

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten:  
Clenbuterolhydrochlorid 0,005 mg  
Ambroxolhydrochlorid 7,5 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sorbitol (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale.

Hinweis

Spasmo-Mucosolvan Saft ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung eines Asthma bronchiale mit Spasmo-Mucosolvan Saft erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Soweit nicht anders verordnet wird, ist bei Kindern bis zu 12 Jahren im Allgemeinen wie in der unten stehenden Tabelle angegeben zu dosieren.

Dem Dosierungsschema für Kinder sind Erfahrungswerte von 0,0008–0,0015 mg Clenbuterolhydrochlorid pro kg Körpergewicht/Tag zugrunde gelegt.

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene nehmen je nach Stärke der Beschwerden 2–3 × 15–20 ml Lösung täglich. Eine Gesamttagesdosis von 80 ml Spasmo-Mucosolvan Saft soll nicht überschritten werden.

Hinweise

Spasmo-Mucosolvan Saft enthält keinen Alkohol (Ethanol) und ist für Diabetiker geeignet.

Spasmo-Mucosolvan Saft sollte individuell dosiert und zu den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden. Empfindlich auf  $\beta_2$ -Sympathomimetika reagie-

rende Patienten benötigen in der Regel eine geringere Tagesdosis als die durchschnittlich empfohlene. Bei solchen Patienten kann auch eine einschleichende Behandlung angezeigt sein.

Spasmo-Mucosolvan Saft nicht im Liegen einnehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Spasmo-Mucosolvan darf nicht angewendet werden bei schwerer Hypertyreose, tachykarden Arrhythmien, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Phäochromozytom.

Bei einer angeborenen Veranlagung, die zu einer Unverträglichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels führen kann, ist das Arzneimittel kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.4).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei frischem Herzinfarkt und/oder schwerer koronarer Herzkrankheit soll die Behandlung vorsichtig mit niedriger Dosierung erfolgen.

Bei Patienten mit schwer kontrollierbarem Diabetes mellitus sollte Spasmo-Mucosolvan Saft nur unter ärztlicher Überwachung angewendet werden.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können bei Sympathomimetika, zu denen auch Spasmo-Mucosolvan zählt, beobachtet werden. Es gibt Hinweise nach Markteinführung sowie aus Veröffentlichungen für ein seltenes Auftreten einer mit Beta-Agonisten assoziierten Myokardischämie. Mit Spasmo-Mucosolvan behandelte Patienten, die an einer schweren Grunderkrankung des Herzens leiden (z. B. ischämische Herzerkrankung, Arrhythmie oder schwere Herzinsuffizienz), sollten ärztlichen Rat einholen, wenn bei ihnen Schmerzen in der Brust oder andere Anzeichen einer sich verschlechternden Herzerkrankung auftreten. Besondere Aufmerksamkeit ist bei der Beurteilung von Symptomen wie Atemnot und Schmerzen in der Brust geboten, da diese einen respiratorischen oder kardialen Ursprung haben können.

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung darf Spasmo-Mucosolvan Saft nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.

Bei schwerer Niereninsuffizienz muss mit einer Kumulation der in der Leber gebildeten Metaboliten von Ambroxol gerechnet werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ambroxol gab es Berichte über schwere Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische 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 Spasmo-Mucosolvan unverzüglich beendet und ärztlicher Rat eingeholt werden.

Kommt es trotz der verordneten Therapie zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung der Symptome, ist ärztliche Beratung erforderlich, um die Therapie gegebenenfalls durch eine Kombination mit anderen Arzneimitteln neu festzulegen. Bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Eine erhebliche Überschreitung, insbesondere der vorgegebenen Einzeldosen beim akuten Anfall, aber auch der Tagesdosis, kann lebensgefährlich sein.

Es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen der Grunderkrankung bis hin zu Todesfällen berichtet worden, wenn das Bronchialasthma mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Inhalation über längere Zeit mit hohen und überhöhten Dosen behandelt wurde und die entzündungshemmende Therapie unzureichend war.

Die ursächlichen Zusammenhänge konnten bisher nicht hinreichend geklärt werden. Eine entscheidende Rolle scheint aber die unzureichende entzündungshemmende Therapie zu spielen.

Die Anwendung von Spasmo-Mucosolvan Saft kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Siehe auch Abschnitt 4.9.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Spasmo-Mucosolvan Saft nicht einnehmen.

5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 1225 mg Sorbitol (eine Quelle für 306 mg Fructose, ca. 0,1 BE). Dies entspricht 14,7 g Sorbitol (3,675 g Fructose, ca. 1,2 BE) pro maximal empfohlener Tagesdosis. Sorbitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

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

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen  $\beta_2$ -Sympathomimetika (neben Spasmo-Mucosolvan Saft), Methylxanthinen (z. B. Theophyllin), Anticholinergika (wie z. B. Ipratropiumbromid) und entzündungshemmenden Arzneimitteln (Kortikosteroiden) kann die Wirkung von Spasmo-Mucosolvan Saft erhöht werden. Wenn Spasmo-Mucosolvan Saft mit anderen  $\beta_2$ -Sympathomimetika, Methylxanthinen (z. B. Theophyllin) oder systemisch verfügbaren Anticholinergika (wie z. B. Pirenzepin-haltige Präparate) an-

Lebensalter	Körpergewicht	Tagesdosis
0 – 8 Monate	4 – 8 kg	2 × 2,5 ml
8 – 24 Monate	8 – 12 kg	2 × 5,0 ml
2 – 4 Jahre	12 – 16 kg	2 × 7,5 ml
4 – 6 Jahre	16 – 22 kg	2 × 10,0 ml
6 – 12 Jahre	22 – 35 kg	2 × 15,0 ml

gewendet wird, können verstärkt Nebenwirkungen auftreten wie z. B. Tachykardien und Herzrhythmusstörungen.

Daher ist eine genaue ärztliche Überwachung erforderlich.

Die Gabe von Betarezeptorenblockern hebt die Wirkung von Clenbuterol auf und kann zu schweren Bronchospasmen führen.

In Analogie zu anderen  $\beta_2$ -Sympathomimetika ist eine erhöhte Arrhythmiegefahr bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen nicht auszuschließen.

Die gleichzeitige Anwendung von Clenbuterol und Monoaminoxidasehemmstoffen oder trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Clenbuterol auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Therapie vermindert werden. Es sollte überprüft werden, ob eine Dosisänderung des Antidiabetikums erforderlich ist.

Bei hoch dosierter Therapie mit Spasmo-Mucosolvan Saft kann eine Hypokaliämie auftreten. Diese kann bei gleichzeitiger Anwendung von Methylxanthinen, Kortikosteroiden, Diuretika oder Digitalisglykosiden oder bei gleichzeitig bestehender Hypoxämie noch verstärkt werden. Die Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird empfohlen.

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxolhydrochlorid mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ambroxol und Antibiotika (Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin, Doxycyclin) führt zu einem verbesserten Übertritt der Antibiotika in das Lungengewebe.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

In präklinischen Studien wurden bei außerordentlich hohen Dosen von Clenbuterol, die weit über der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen lagen, teratogene Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ambroxol passiert die Plazentaschranke. In präklinischen Studien ergaben sich keine schädlichen Wirkungen von Ambroxol auf Schwangerschaft, Geburtsverlauf oder embryonale/foetale oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Spasmo-Mucosolvan Saft sollte nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung während der Schwangerschaft verordnet werden. Von der Anwendung während der ersten 3 Schwangerschaftsmonate wird abgeraten.

Aufgrund der starken wehenhemmenden Wirkung der Wirksubstanz Clenbuterol soll Spasmo-Mucosolvan in den letzten Tagen vor einer Geburt nur nach ärztlicher Beratung angewendet werden.

##### Stillzeit

In präklinischen Untersuchungen zeigte sich, dass Clenbuterol und Ambroxol in die

Muttermilch übertreten. Falls während der Stillzeit eine Behandlung mit Spasmo-Mucosolvan erforderlich ist, sollte daher abgestillt werden.

##### Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität sind weder für die Kombination von Clenbuterol und Ambroxol noch für Clenbuterol oder Ambroxol allein vorhanden.

In präklinischen Studien mit Clenbuterol oder Ambroxol allein gab es keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit Spasmo-Mucosolvan unerwünschte Wirkungen wie zum Beispiel Schwindel auftreten können und sie daher beim Fahren oder beim Be-

dienen von Maschinen vorsichtig sein sollten. Beim Auftreten von Schwindel sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie zum Beispiel Fahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann Spasmo-Mucosolvan Saft Nebenwirkungen haben.

Die Nebenwirkungen von Spasmo-Mucosolvan werden nachfolgend nach System-Organ-Klassen zusammengefasst. 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).

Siehe Tabelle 1.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Tabelle 1

<i>Erkrankungen des Immunsystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Allergische Reaktionen (z. B. Haut- und/oder Schleimhautreaktionen, Gesichtsschwellungen, Atemnot, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost, Juckreiz, Hautausschlag, Hautrötung, Purpura, Thrombopenie, Nephritis)	gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock	sehr selten
Allergische Kontaktdermatitis	sehr selten
<i>Stoffwechselerkrankungen</i>	
Hypokaliämie	selten
Hyperglykämie	nicht bekannt
Anstieg des Blutspiegels von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerol und Ketonkörpern	nicht bekannt
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Unruhegefühl <sup>1</sup>	häufig
Nervosität	häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Tremor <sup>1</sup>	häufig
Kopfschmerzen <sup>1</sup>	häufig
Schwindel	gelegentlich
<i>Herzerkrankungen</i>	
Palpitationen <sup>1</sup>	häufig
Tachykardie	häufig
Arrhythmie	gelegentlich
Blutdrucksenkungen	gelegentlich
Pektanginöse Beschwerden	sehr selten
Ventrikuläre Extrasystolie	sehr selten
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Trockenheit der Luftwege	sehr selten
Rhinorrhoe	sehr selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Übelkeit	häufig
Erbrechen	gelegentlich
Dyspepsie	gelegentlich
Bauchschmerzen und Durchfall	gelegentlich
Mundtrockenheit	gelegentlich
Obstipation	sehr selten
Sialorrhoe	sehr selten

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Muskelschmerzen	gelegentlich
Muskelkrämpfe	gelegentlich
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Beeinträchtigungen beim Harnlassen	gelegentlich

<sup>1</sup> Solche Begleiterscheinungen klingen bei Fortführung der Therapie im Allgemeinen meist nach 1–2 Wochen ab.

Zusätzlich zu diesen für Spasmo-Mucosolvan bekannten Nebenwirkungen sind bei den Monosubstanzen die folgenden Nebenwirkungen bekannt:

Nebenwirkungen bei Clenbuterol-Monotherapie:

Tabelle 2

<i>Herzerkrankungen</i>	
Myokardischämie	nicht bekannt

Nebenwirkungen bei Ambroxol-Monotherapie:

Tabelle 3

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Überempfindlichkeitsreaktionen	selten
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock, Angioödem und Juckreiz	nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Dysgeusie	nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Hautausschlag	selten
Urtikaria	selten
Schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose)	nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Hypästhesie des Rachenraums	nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Orale Hypästhesie	nicht bekannt

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**

**a) Symptome der Intoxikation**

*Clenbuterol*

Gesichtsrötung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypertonie oder Hypotonie bis hin zum Schock, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen, Erregung, eventuell Extrasystolen und heftiger Tremor insbesondere der Finger, aber auch am ganzen Körper. Es kann zur Hyperglykämie kommen. Fälle mit lebensbedrohlichem Verlauf und tödlichem Ausgang sind beobachtet worden, insbesondere bei Überdosierung von Clenbuterol im Rahmen von missbräuchlicher Anwendung.

Darüber hinaus wurde bei Überdosierung von Clenbuterol eine metabolische Azidose beobachtet.

Nach oraler Intoxikation können gastrointestinale Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Bei hohen Einzeldosen ist bei anderen  $\beta_2$ -Adrenergika eine dosisabhängige Senkung des Serumkaliumspiegels beobachtet worden. Bei Patienten mit einer bestehenden Hypokaliämie (z. B. durch Thiazid-Diuretika oder Laxanzien) empfehlen sich entsprechende Kontrollen.

*Ambroxol*

Intoxikationserscheinungen sind bei Überdosierung von Ambroxol nicht beobachtet worden. Es sind kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.

Ambroxol wurde bei parenteraler Gabe bis zu einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht/Tag gut vertragen.

In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen können bei extremer Überdosierung vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

**b) Therapie von Intoxikationen**

Die Behandlung nach  $\beta_2$ -sympathomimetischer Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Die Wirkung von Clenbuterol kann durch Betarezeptorenblocker antagonisiert werden, hierbei ist jedoch der Gefahr der Auslösung eines schweren Bronchospasmus bei Patienten mit Asthma bronchiale Rechnung zu tragen. Dies gilt auch für so genannte kardioselektive Betarezeptorenblocker.

Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

Bei oraler Überdosierung sollte eine Magenspülung erwogen werden, Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des  $\beta_2$ -Sympathomimetikums günstig beeinflussen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bronchospasmolytika/Antiasthmatica (Sympathomimetika,  $\beta_2$ -Adrenergika)  
ATC-Code: R03CC

Kombinationspräparat aus einem  $\beta_2$ -selektiven-Sympathomimetikum (Clenbuterol) und einem Sekrettherapeutikum (Ambroxol). Clenbuterol und Ambroxol liegen als Hydrochloride vor.

Die Wirkstoffe von Spasmo-Mucosolvan, Clenbuterol und Ambroxol, ergänzen sich durch ihr pharmakodynamisches Profil bei der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen sinnvoll. Das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum Clenbuterol löst bronchiale Spasmen und aktiviert die Zilienschlagfrequenz des Flimmerepithels. Ambroxol wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Beide Substanzen aktivieren so auf unterschiedliche Weise das tracheo-bronchiale Schleimtransportsystem, verbessern die Öffnung des Bronchialsystems und damit die Ventilation.

*Clenbuterolhydrochlorid*

Clenbuterol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum mit überwiegender  $\beta_2$ -Selektivität.

Clenbuterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie eine Relaxation der Uterusmuskulatur durch Stimulation der  $\beta_2$ -Rezeptoren. Clenbuterol wirkt antiallergisch durch die Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen. Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar. Am elektrisch stimulierten, isolierten Meerschweinchenvorhof konnte eine konzentrationsabhängige Schlagfrequenzminderung durch Clenbuterol gezeigt werden. Diese Wirkungen werden über eine Aktivierung der Adenylatcyclase vermittelt, wobei es zu einer Anreicherung von zyklischem 3,5-Adenosinmonophosphat (c-AMP) kommt, welches seinerseits die kontraktile Elemente der glatten Muskulatur hemmt.

Die  $\beta_2$ -sympathomimetische Wirkung von Clenbuterol ist relativ stark bronchoselektiv, seine Wirkungen auf das Herz wie Anstieg

der Herzfrequenz, Steigerung der Kontraktilität (positiv inotroper und chronotroper Effekt) sind durch indirekte Folgen der vasculären Wirkungen zu erklären.

In präklinischen Untersuchungen mit hohen Dosierungen ist für Clenbuterol, wie für andere  $\beta_2$ -Sympathomimetika auch, eine Hypertrophie der quer gestreiften Muskulatur beschrieben worden. Der Wirkungsmechanismus für diesen Effekt ist noch nicht geklärt. Eine über die Betarezeptoren der Myozyten vermittelte Reduktion des Proteinabbaus wird diskutiert. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist unklar.

Die bronchospasmodolytische Wirkung von Clenbuterolhydrochlorid per os beginnt nach 5–20 Minuten. Die Wirkdauer beträgt bis zu 14 Stunden.

#### *Ambroxolhydrochlorid*

Ambroxol, ein substituiertes Benzylamin, ist ein Metabolit von Bromhexin. Es unterscheidet sich vom Bromhexin durch das Fehlen einer Methylgruppe und die Einführung einer Hydroxylgruppe in Para-Trans-Stellung des Cyclohexylringes.

Ambroxol wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. In präklinischen Untersuchungen steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleims gefördert werden.

Ambroxol bewirkt eine Aktivierung des Surfactant-Systems durch direkten Angriff an den Pneumozyten-Typ 2 der Alveolen und den Clarazellen im Bereich der kleinen Atemwege. Es fördert die Bildung und Ausschleusung von oberflächenaktivem Material im Alveolar- und Bronchialbereich der fetalen und der adulten Lunge. Diese Effekte sind in der Zellkultur und *in vivo* an verschiedenen Spezies nachgewiesen.

Durchschnittlich tritt die Wirkung bei oraler Verabreichung nach 30 Minuten ein und hält je nach Höhe der Einzeldosis 6–12 Stunden an.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### *Clenbuterolhydrochlorid*

Die Resorption von Clenbuterol erfolgt nach oraler sowie inhalativer Gabe rasch und vollständig. Die Invasionshalbwertszeit beträgt ca. 60 Minuten. Nach einmaliger oraler Gabe wird die maximale Plasmakonzentration nach 120–180 Minuten erreicht.

Bei konstanter Dosierung wird nach vier Behandlungstagen ein *Steady State* der Plasmakonzentrationen erreicht. Bei höherer initialer Dosierung wird der entsprechende Plasmaspiegel früher erreicht. Die Kinetik ist dosislinear, sodass unkalkulierbare Kumulationseffekte auszuschließen sind.

Clenbuterol passiert die Plazentaschranke bei Mensch und Tier. Bei Untersuchungen unmittelbar nach der Geburt wurden im Rahmen von klinischen Prüfungen mit Clenbuterol als Tokolytikum im kindlichen Plasma 67 % der im mütterlichen Plasma vorliegenden Konzentration gemessen. In der Muttermilch wird Clenbuterol auf etwa das Doppelte der mütterlichen Plasmakonzentration angereichert (Tier).

Die Bioverfügbarkeit aller oralen Darreichungsformen liegt bei 100 % (Tier).

Clenbuterol wird überwiegend in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Die Elimination aus dem Plasma ist biphasisch, mit einer raschen (Halbwertszeit 60 Minuten) und einer langsamen Eliminationsphase (Halbwertszeit 34 Stunden).

#### *Ambroxolhydrochlorid*

Ambroxol wird nach oraler Verabreichung praktisch vollständig resorbiert. Die  $T_{max}$  nach oraler Gabe beträgt 1–3 Stunden. Ambroxol erreicht im Lungengewebe eine höhere Konzentration als im Plasma bei parenteraler Applikation.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol nach oraler Gabe liegt bei ca. 80 %; sie ist 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.

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

Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 90 % renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10 % der renalen Ausscheidung sind 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.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### *Clenbuterolhydrochlorid*

##### *a) Akute Toxizität*

Die  $LD_{50}$  liegt mit 13 mg/kg Körpergewicht (Meerschweinchen, i. v.) bzw. mit 800 mg/kg Körpergewicht (Hund, p. o.) weit oberhalb der therapeutischen Einzeldosen.

##### *b) Chronische Toxizität*

In Langzeituntersuchungen wurden nach chronischer oraler Applikation bei Ratten ab einer Dosis von 1 mg/kg/Tag (26 Wochen) und beim Hund ab einer Dosis von 0,1 mg/kg/Tag (52 Wochen) ischämische kleinherdige Myokardnekrosen bzw. Vernarbungen im kleineren Papillarmuskel des linken Ventrikels festgestellt; bei Hunden außerdem eine Zunahme des Herzgewichtes.

Bei inhalativer Gabe hoher Dosen (no-effect-dose: 0,16 mg/kg Körpergewicht) wurden auch bei Ratten fokale Myokardnekrosen beobachtet, wie sie beim Hund nach oraler Applikation beschrieben wurden.

Die myokardialen Verletzungen werden als die Kategorie-Effekte von Beta-Sympathomimetika angesehen, hauptsächlich verursacht durch eine verringerte Sauerstoffperfusion aufgrund einer Reflertachykardie.

Die hierbei applizierten Dosen lagen um mehr als das 1000-fache höher als die beim Hund nach oraler Applikation zu Myokardnekrosen führenden Dosierungen. Im Gegensatz hierzu führte eine chronische inhalative Zufuhr selbst bei hohen Dosierungen beim Affen zu keinerlei Intoxikationen.

##### *c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial*

Mutagenitätsuntersuchungen (AMES-Test, Mikrokerntest, V79 [HGPRT]-Test) und Kanzerogenitätsuntersuchungen an Ratten und Mäusen in Dosierungen bis zu 25 mg/kg Körpergewicht ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes, tumorigenes oder kanzerogenes Risiko. Ausgenommen hiervon waren lediglich mesovariale Leiomyome bei Sprague-Dawley Ratten. Das Auftreten dieses Tumors nach einer Exposition gegenüber Beta-Sympathomimetika ist bei einzelnen Rattenstämmen gut dokumentiert und wird nicht als Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für den Menschen bewertet.

##### *d) Reproduktionstoxikologie*

Bei Embryotoxizitätsstudien an Ratte und Kaninchen in Dosierungen bis zu 1 mg/kg Körpergewicht bzw. 0,3 mg/kg Körpergewicht p. o. und 0,078 mg/kg Körpergewicht bzw. 0,3 mg/kg Körpergewicht bei Inhalation ergaben sich keine Hinweise auf ein teratogenes oder sonstiges embryotoxisches Potenzial von Clenbuterol. Bei Ratten beeinflussten Dosierungen von 0,015 mg/kg/Tag die Fertilität, das Reproduktionsverhalten oder die peri- oder postnatale Entwicklung nicht.

Materno-, foeto- und embryotoxische sowie teratogene Wirkungen traten in einzelnen Versuchstierstämmen bei Kaninchen und Ratte bei exzessiv hohen Dosen von mehr als 10 mg/kg/Tag auf. Diese überstiegen die für Menschen empfohlene Tageshöchstdosis von 0,06 mg um das mehr als 1000-fache (bezogen auf Dosierungen in mg/m<sup>2</sup> bei Tier und Mensch).

Teratogene Effekte (NOAEL) wurden bei Ratte und Kaninchen beim 135-fachen bzw. 270-fachen der für Menschen empfohlenen Tageshöchstdosis (bzgl. mg/m<sup>2</sup> bei Mensch und Tier) gezeigt. Sie werden als Klasseneffekt der Beta-Sympathomimetika (z. B. Vertebral-Costal-Syndrom) angesehen.

#### *Ambroxolhydrochlorid*

##### *a) Akute Toxizität*

Präklinische Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

##### *b) Chronische Toxizität*

Präklinische Untersuchungen zur chronischen Toxizität zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

Für Ambroxol wurden als NOAEL orale Dosen von 50 mg/kg/Tag (Ratte; 52 und 78 Wochen) bzw. 50 mg/kg/Tag (Hund; 52 Wochen) bestimmt.

Toxikologische Zielorgane wurden nicht gefunden.

##### *c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial*

Präklinische Langzeituntersuchungen in Mäusen und Ratten ergaben bis zu einer Dosis von 800 bzw. 1000 mg/kg/Tag keine

Hinweise auf ein tumorigenes oder karzino-  
genes Potenzial von Ambroxol.

Ambroxol wurde keiner ausführlichen Mu-  
tagenitätsprüfung unterzogen; bisherige  
Untersuchungen verliefen negativ.

*d) Reproduktionstoxikologie*

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte  
und Kaninchen haben bis zu einer Dosis  
von 3 g/kg Körpergewicht bzw. 200 mg/kg  
Körpergewicht keine Hinweise auf ein tera-  
togenes Potenzial ergeben. Die peri- und  
postnatale Entwicklung von Ratten war erst  
oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg Körper-  
gewicht beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen  
wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von  
1,5 g/kg Körpergewicht nicht beobachtet.

Auf der Basis einer Studie zur peri- und  
postnatalen Entwicklung wurde ein NOAEL  
von 50 mg/kg/Tag ermittelt. Eine Dosis von  
500 mg/kg/Tag war für Muttertier und Jun-  
ge leicht toxisch (verringerte Entwicklung  
des Körpergewichts und kleinere Wurf-  
größen).

*Kombinationstoxizität*

Alle Toxizitätsstudien mit der Kombination  
wurden mit einem Ambroxol-Clenbuterol-  
Verhältnis von 1500:1 durchgeführt. Auf-  
grund dieses Verhältnisses waren die Clen-  
buterol-Dosierungen in diesen Studien  
deutlich niedriger als in den Studien mit  
Clenbuterol allein. Folglich wurden die Ef-  
fekte, die in den jeweiligen Kombinations-  
studien beobachtet wurden, überwiegend  
durch Ambroxol verursacht.

*a) Akute Toxizität*

Die oralen LD<sub>50</sub>-Werte der Kombination be-  
trugen 7746 bzw. 1000–1250 mg/kg bei  
Ratten bzw. Hunden.

Die Prüfung der Kombination von Ambroxol  
und Clenbuterol nach einmaliger und wie-  
derholter Gabe an Ratte und Hund ergab  
bei der Ratte keine toxikologischen Befun-  
de. Beim Hund wurden in der hohen Dosis  
von 250 mg/kg Körpergewicht zentralner-  
vöse Störungen beobachtet, wie sie glei-  
chermaßen bei Applikation von Ambroxol  
anzutreffen waren. Ebenso fanden sich bei  
dieser Dosis im Herzmuskel einzelner Tiere  
durch die Herzfrequenzsteigerung durch  
den Clenbuterolanteil bedingte Fibrose-  
herde im Myokard.

Die Untersuchungen belegen, dass durch  
die Kombination von Ambroxol und Clenbu-  
terol keine synergistischen toxischen Effek-  
te hervorgerufen werden. Die Kombination  
ist ebenso gut verträglich wie die beiden  
Einzelkomponenten.

*b) Chronische Toxizität*

Bei Studien zur oralen chronischen Toxizität  
der Kombination über 13 Wochen hinweg  
wurde die Kombination bis zu einer Dosis  
von 450 bzw. 50 mg/kg/Tag durch Ratten  
bzw. Hunde gut vertragen (NOAEL).

*c) Reproduktionstoxikologie*

Für die Kombination wurden keine Repro-  
duktions- oder Karzinogenitätsstudien  
durchgeführt.

*d) Tumorerzeugendes und mutagenes Po-  
tenzial*

Der Maus-Mikronukleus-Test verlief für die  
Kombination negativ. Verschiedene Geno-

toxizitätsassays verliefen negativ für Clen-  
buterol und Ambroxol.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumbenzoat, Sorbitol-Lösung 70 %  
(nicht kristallisierend) (Ph.Eur.), Propylen-  
glycol, Hyetellose, Weinsäure (Ph.Eur.),  
Glycerol 85%, Grenadin-Aroma, gereinig-  
tes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche beträgt die Halt-  
barkeit noch 3 Monate.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflasche mit kindergesichertem  
Kunststoff-Schraubverschluss aus PP/PE  
OP mit 100 ml Lösung  
OP mit 250 ml Lösung  
Klinikpackung mit 1000 (10 x 100) ml Lö-  
sung

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung und sonstige  
Hinweise zur Handhabung**

*Kindergesicherter Flaschenverschluss:*

Zum Öffnen den Schraubverschluss nach  
unten drücken und gleichzeitig in Pfeilrich-  
tung drehen. Nach Gebrauch muss der  
Schraubverschluss wieder fest zuge-  
dreht werden, damit die Kindersicherung erneut  
gewährleistet ist.



Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-  
material ist entsprechend den nationalen  
Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
65926 Frankfurt am Main  
Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
65908 Frankfurt am Main  
Telefon: 0800 56 56 010  
Telefax: 0800 56 56 011  
E-Mail: medinfo-chc.de@sanofi.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

4661.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
27.06.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-  
sung: 08.06.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2017

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt