

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mucospas® - Saft

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml enthalten 7,5 mg Ambroxolhydrochlorid und 0,005 mg Clenbuterolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 5 ml Lösung enthalten 1,225 g Sorbitol, 10 mg Natriumbenzoat sowie 150 mg Propylenglykol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klarer bis fast klarer, farbloser bis fast farbloser, leicht visköser Saft mit fruchtigem Geruch

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Initialtherapie einer Bronchitis, die mit reversiblen Bronchospasmen, veränderter Sekretbildung bzw. gestörten Sekrettransport einhergeht.

#### *Hinweis*

Mucospas ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen  $\beta_2$ -Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet.

Mucospas - Saft wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### *Dosierung*

|                                                                     |                                    |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:                           | im Allgemeinen 2-3 x täglich 15 ml |
| Kinder und Jugendliche von 6 bis 12 Jahre (22-35 kg Körpergewicht): | 2 x täglich 15 ml                  |
| Kinder von 4 bis 6 Jahre (16-22 kg Körpergewicht):                  | 2 x täglich 10 ml                  |
| Kinder von 2 bis 4 Jahre (12-16 kg Körpergewicht):                  | 2 x täglich 7,5 ml                 |

Den Dosierungsempfehlungen bei Kindern sind Erfahrungswerte von 0,0008 bis 0,0015 mg Clenbuterolhydrochlorid pro kg Körpergewicht/Tag zugrunde gelegt.

Eine Dosiserhöhung über die Tageshöchstdosis von 0,06 mg Clenbuterolhydrochlorid (= 3 x 20 ml) führt zu keiner besseren bronchospasmolytischen Wirkung, steigert jedoch die Häufigkeit und den Schweregrad der Nebenwirkungen.

Patienten, die auf  $\beta_2$ -Sympathomimetika empfindlich reagieren, benötigen in der Regel eine geringere Tagesdosis als die durchschnittlich empfohlene. Bei solchen Patienten kann auch eine einschleichende Behandlung angezeigt sein.

#### *Spezielle Patientengruppen*

### *Kinder*

Mucospas - Saft ist für Kleinkinder unter 2 Jahren nicht geeignet.

### *Art der Anwendung*

Zum Einnehmen.

Mucospas - Saft wird mittels des beiliegenden Messbechers zu den Mahlzeiten eingenommen. Der Messbecher enthält Einteilungen für 2,5 und 5 ml. Mucospas - Saft darf nicht im Liegen eingenommen werden.

### *Dauer der Anwendung*

Die Behandlungsdauer soll bei Bedarf 5-6 Tage betragen.

### *Hinweis für die Handhabung*



Die Flasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss ausgestattet. Zum Öffnen Verschlusskappe nach unten drücken und gleichzeitig in Pfeilrichtung drehen. Nach Gebrauch die Verschlusskappe wieder fest zudrehen, damit die Kindersicherung erneut gewährleistet ist.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Mucospas darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie;
- schwerer Hyperthyreose (Thyreotoxikose);
- tachykarden Arrhythmien;
- Phäochromozytom.

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

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass

- Mucospas nicht zur symptomatischen Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet ist;
- bei akuter oder sich rasch verschlimmernder Atemnot unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden muss;
- eine erhebliche Überschreitung der Dosis – vor allem der vorgegebenen Einzeldosis, aber auch der Tagesdosis – lebensbedrohlich sein kann.

Erfordert zunehmende Atemnot eine häufigere Anwendung des Bronchodilatators, ist dies als Hinweis auf eine möglicherweise gefährliche Verschlechterung der Erkrankung aufzufassen und muss zu einer Revision des Behandlungsplanes durch den Arzt Anlass geben. Im Falle einer längeren Anwendung sollte der Patient hinsichtlich der Zugabe oder Erhöhung einer entzündungshemmenden Therapie (z. B. inhalative Kortikosteroide) neu bewertet werden, um Atemwegsentzündungen zu kontrollieren und Langzeitschäden zu verhindern.

Andere sympathomimetische Bronchodilatoren dürfen nur unter strenger ärztlicher Überwachung gleichzeitig mit Mucospas angewendet werden. Eine gleichzeitige inhalative Anwendung von Anticholinergika ist jedoch möglich (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Vorliegen einer der nachfolgenden Umstände darf Mucospas nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden:

- schwer kontrollierbarer Diabetes mellitus
- frischer Herzinfarkt
- schwere koronare Herz- oder Gefäßkrankheit

- Aneurysmen
- Hyperthyreose (Thyreotoxikose siehe Abschnitt 4.3)

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Sympathomimetika enthaltenden Arzneimitteln, wie Mucospas, können kardiovaskuläre Effekte auftreten. Einige Postmarketing-Daten und publizierte Studien zeigten wenige Fälle von myokardialer Ischämie im Zusammenhang mit  $\beta$ -Sympathomimetika. Patienten mit bestehenden und/oder behandelten schweren Herzerkrankungen (z. B. ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmien oder schwere Herzinsuffizienz), die Mucospas erhalten, sollen sich unverzüglich ärztlicher Hilfe unterziehen, wenn sie Brustschmerzen oder andere Symptome einer Verschlechterung von kardialen Erkrankungen bemerken. Besondere Vorsicht ist bei der Beurteilung von Symptomen wie Atemnot oder Brustschmerzen erforderlich, da diese sowohl respiratorischen als auch kardialen Ursprungs sein können.

Im Zusammenhang mit einer  $\beta_2$ -Sympathomimetika-Therapie kann es zu einer möglicherweise folgenschweren Hypokaliämie kommen. Besondere Vorsicht ist nach Anwendung hoher Dosen oder bei schwerem Asthma geboten, da bei gleichzeitiger Behandlung mit Xanthinderivaten (z.B. Theophyllin), Kortikosteroiden und Diuretika die Wirkung verstärkt werden kann. Hypoxie kann die Auswirkungen der Hypokaliämie auf die Herzfunktion verstärken. In diesen Fällen empfehlen sich Kontrollen des Serumkaliumspiegels (siehe Abschnitt 4.5).

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion – hier kann es infolge der langen Halbwertszeit von Clenbuterol (ca. 34 Stunden) zu einer unerwünschten Kumulation kommen – oder bei einer schweren Lebererkrankung darf Mucospas nur mit besonderer Vorsicht (d. h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden. Wie bei allen Arzneimitteln mit hepatischer Metabolisierung und anschließender renaler Elimination muss bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kumulation der in der Leber gebildeten Metaboliten von Ambroxol gerechnet werden (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Die Anwendung des Arzneimittels Mucospas - Saft kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Bei inkorrektter Einnahme außerhalb der zugelassenen Indikationen (wie z. B. zur Leistungssteigerung) kann es zu Überdosierungen mit schweren, potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen kommen (siehe Abschnitt 4.9).

Dieses Arzneimittel enthält 1,225 g Sorbitol pro 5 ml Lösung. Patienten mit hereditärer Fruktose-Intoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sorbitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben sowie Magen-Darm-Beschwerden verursachen.

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natriumbenzoat pro 5 ml Lösung.

Dieses Arzneimittel enthält 150 mg Propylenglykol pro 5 ml Lösung.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Lösung, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

##### *Clenbuterol*

Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen  $\beta_2$ -Sympathomimetika sowie mit Anticholinergika, Xanthinderivaten (z. B. Theophyllin) und Kortikosteroiden kann die Wirkung von Clenbuterol verstärkt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von anderen  $\beta_2$ -Sympathomimetika, systemisch resorbierbaren Anticholinergika und Xanthinderivaten kann auch die Nebenwirkungen wie Tachykardien und Herzrhythmusstörungen verstärken.

Eine gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva kann die Wirkung von  $\beta_2$ -Sympathomimetika auf das Herzkreislaufsystem verstärken.

Inhalationsnarkotika, die halogenierte Kohlenwasserstoffe enthalten (z. B. Halothan, Trichlorethylen, Enfluran), können die kardiovaskulären Effekte von  $\beta_2$ -Sympathomimetika verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe von Xanthinderivaten (z. B. Theophyllin), Kortikosteroiden, Digitalisglykosiden, kaliumausscheidenden Diuretika oder Laxanzien sowie bei gleichzeitig bestehender Hypoxämie kann es zu einer Verstärkung der Hypokaliämie kommen.

$\beta$ -Rezeptorenblocker heben die Wirkung von Clenbuterol auf und können die Bronchialobstruktion verstärken.

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

##### *Ambroxol*

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

In präklinischen Studien wurde 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.

Umfassende klinische Erfahrungen nach der 28. Woche der Schwangerschaft lassen nicht auf Nebenwirkungen von Ambroxol auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Präklinische Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Es sind die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft zu beachten. Wegen der wehenhemmenden Wirkung von Clenbuterol darf Mucospas nicht in den Tagen vor dem Entbindungstermin und während der Geburt gegeben werden. Die Einnahme von Mucospas während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimenons, wird nicht empfohlen.

##### *Stillzeit*

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich, dass Clenbuterol und Ambroxol in die Muttermilch übertreten.

Mucospas wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen.

#### *Fertilität*

Klinische Daten zur Fertilität sind weder für die Kombination von Clenbuterol und Ambroxol noch für Clenbuterol und Ambroxol einzeln verfügbar. Tierexperimentelle Studien mit entweder Clenbuterol oder Ambroxol allein zeigten keine direkte oder indirekte schädliche Wirkung in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Patienten sollten dennoch darauf hingewiesen werden, dass unerwünschte Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Schwindel während der Behandlung mit Mucospas auftreten können.

Daher ist Vorsicht im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen angebracht.

Beim Auftreten von Schwindel, soll das Lenken von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige Tätigkeiten mit potenziell gefährlichen Auswirkungen vermieden werden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die unerwünschten Wirkungen, die in einer klinischen Studie an 775 mit der fixen Kombination von Ambroxol und Clenbuterol behandelten Patienten beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgeführt. Nebenwirkungen, die zwar mit der fixen Kombination von Ambroxol und Clenbuterol nicht beobachtet wurden, bei einer Behandlung mit Mucospas aber ausgehend von den Erfahrungen mit den Einzelsubstanzen auftreten können, werden separat aufgeführt.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention

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)

#### *Herzerkrankungen*

Häufig: Palpitationen, Tachykardie

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Häufig: Nervosität

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Tremor

Gelegentlich: Kopfschmerzen

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Gelegentlich: Erbrechen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Dyspepsie und Diarrhoe

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich: Hautausschlag

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe

*Nebenwirkungen, die für die Einzelwirkstoffe bekannt sind*

Zusätzlich zu den vorstehend genannten Nebenwirkungen von Mucospas sind für die Einzelwirkstoffe weitere Nebenwirkungen bekannt; diese werden auch für Mucospas als relevant betrachtet.

*Clenbuterol*

Zusätzliche bekannte Nebenwirkungen von Clenbuterol sind nachstehend aufgeführt, darunter einige betamimetische Nebenwirkungen einschließlich schwerer Hypokaliämie.

*Herzerkrankungen*

Nicht bekannt: Arrhythmien, Myokardischämien

*Erkrankungen des Nervensystems*

Nicht bekannt: Schwindel

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Nicht bekannt: Hypokaliämie

*Erkrankungen des Immunsystems*

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen

*Psychiatrische Erkrankungen*

Nicht bekannt: Unruhegefühl

Bei diabetischen Patienten wurden erhöhte Blutzuckerspiegel beobachtet.

*Ambroxol*

Zusätzliche bekannte Nebenwirkungen von Ambroxol sind nachstehend aufgeführt.

*Erkrankungen des Nervensystems*

Nicht bekannt: Dysgeusie

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Nicht bekannt: pharyngeale Hypoästhesie

*Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*

Nicht bekannt: Bauchschmerzen, orale Hypoästhesie

*Erkrankungen des Immunsystems*

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: Angioödem, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Selten: Hautausschlag, Urtikaria

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

**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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

#### *Ambroxol*

Keine spezifischen Symptome einer Überdosierung beim Menschen sind berichtet worden. Basierend auf Berichten von versehentlicher Überdosierung und/oder Medikationsfehlern stimmen die beobachteten Symptome mit den bekannten Nebenwirkungen bei empfohlener Dosierung überein.

#### *Clenbuterol*

Die Symptome einer Clenbuterol-Intoxikation entsprechen denen einer übermäßigen Stimulation von  $\beta$ -Rezeptoren und umfassen Gesichtsrötung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypertonie, Hypotonie bis hin zum Schock, Ruhelosigkeit, Erhöhung des Pulsdrucks, Brustschmerzen, Erregung, eventuell Extrasystolen und heftigen Tremor insbesondere der Finger, aber auch am ganzen Körper. Es kann zur Hyperglykämie kommen.

Lebensbedrohliche und tödliche Ereignisse durch Clenbuterol-Überdosierungen wurden speziell im Zusammenhang mit inkorrekt er Einnahme außerhalb der zugelassenen Indikation (wie z. B. zur Leistungssteigerung) beobachtet.

Metabolische Azidose wurde bei Clenbuterol-Überdosierungen beobachtet.

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

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

### Therapie

Die Behandlung besteht nach Absetzen von Mucospas in der geeigneten symptomatischen Therapie.

#### *Clenbuterol*

Die Behandlung besteht nach Absetzen von Mucospas in der geeigneten symptomatischen Therapie: Gabe von Sedativa, Tranquillizer oder in schweren Fällen Intensivtherapie.  $\beta$ -Blocker, vorzugsweise  $\beta_1$ -selektiv, eignen sich als spezifische Gegenmittel. Eine mögliche Verschlechterung der Bronchialobstruktion ist dennoch in Betracht zu ziehen. Ebenso sollte die Dosierung der  $\beta$ -Blocker bei Patienten, die unter Bronchialasthma leiden, vorsichtig angepasst werden.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Gegenmitteln sollte abhängig von den Symptomen kumulativ in kurzen Abständen erfolgen. Es sollte beachtet werden, dass die Wirkung von Mucospas länger anhält als jene des Antidots. Daher ist eine wiederholte Gabe des  $\beta$ -Blockers notwendig.

#### *Ambroxol*

Im Falle einer Überdosierung ist symptomatisch zu therapieren.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Expektoranzen, excl. Kombinationen mit Antitussiva / Mukolytika  
ATC-Code: R05CB10

Kombinationsarzneimittel aus einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum (Clenbuterol) und einem Sekretolytikum (Ambroxol). Die Wirkstoffe ergänzen sich durch ihr pharmakodynamisches Profil bei der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen sinnvoll: Clenbuterol löst bronchiale Spasmen und aktiviert die Zilienschlagfrequenz des Flimmerepithels; Ambroxol wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Beide Wirkstoffe aktivieren so auf unterschiedliche Weise das tracheobronchiale Schleimtransportsystem, verbessern die Öffnung des Bronchialsystems und damit die Ventilation.

#### *Clenbuterol*

Clenbuterol ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum mit überwiegender  $\beta_2$ -Selektivität. Es verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen sowie eine Relaxation der Uterusmuskulatur durch Stimulation der  $\beta_2$ -Rezeptoren. Clenbuterol wirkt überdies antiallergisch, indem es die Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen hemmt. Ferner ist eine Steigerung der mukoziliären Clearance im Bronchialsystem nachweisbar. Am elektrisch stimulierten, isolierten Meerschweinchen-Vorhof konnte eine konzentrationsabhängige Schlagfrequenzminderung durch Clenbuterol gezeigt werden.

Diese Wirkungen werden über eine Aktivierung der Adenylatcyclase vermittelt, sodass 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 und Steigerung der Kontraktilität (positiv inotroper und chronotroper Effekt) – sind durch indirekte Folgen der vaskulären Wirkungen zu erklären.

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

Die bronchospasmolytische Wirkung von Clenbuterol per os beginnt nach 5-20 Minuten. Die Wirkdauer beträgt bis zu 14 Stunden.

#### *Ambroxol*

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

Untersuchungen zeigten sekretolytische und sekretomotorische Effekte im Bereich des Bronchialtraktes. In vorklinischen 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 Typ-2-Pneumozyten der Alveolen und an den Clara-Zellen 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.

Weiterhin wurden in verschiedenen präklinischen Untersuchungen entzündungshemmende und antioxidative Effekte von Ambroxol festgestellt. So wurde die Zytokinfreisetzung aus mononukleären und polynukleären Zellen des Blutes und des Gewebes durch Ambroxol *in vitro* signifikant reduziert. Eine klinische Relevanz konnte daraus bisher nicht abgeleitet werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Clenbuterol*

#### *Resorption*

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 innerhalb von 120-180 Minuten erreicht. Die Bioverfügbarkeit aller oralen Darreichungsformen beträgt beim Tier 100 %.

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.

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation und Elimination*

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

### *Ambroxol*

#### *Resorption*

Ambroxol wird nach oraler Verabreichung praktisch vollständig resorbiert.  $T_{max}$  nach oraler Gabe beträgt 1-2,5 Stunden. Auf Grund eines First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol bei oraler Gabe 70-80 %.

Es wurde gezeigt, dass Nahrung keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ambroxolhydrochlorid bei oraler Gabe hatte.

Bei therapeutischen Dosen zeigten Messungen des Plasmalevels nach wiederholter oraler Gabe keine Anzeichen einer Akkumulation.

#### *Verteilung*

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85 % (80-90 %). Bei parenteraler Applikation erreicht Ambroxol im Lungengewebe eine höhere Konzentration als im Plasma. Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

#### *Biotransformation*

Die Clearance von Ambroxol erfolgt hauptsächlich in der Leber zu Metaboliten (z. B. Dibromanthranilsäure, Glucuronide), die renal eliminiert werden.

#### *Elimination*

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

Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7-12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seinen Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

Nach oraler Verabreichung befand sich die Total Clearance in einem Bereich von 660 ml/min, wobei die renale Clearance ca. 8 % der Total Clearance betrug.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist die Elimination von Ambroxol reduziert, was zu einem ca. 1,3 bis 2 -fach höheren Plasmalevel führt. Wegen der hohen therapeutischen Breite des Wirkstoffes ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

#### *Alter/Geschlecht*

Alter und Geschlecht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ambroxolhydrochlorid. Daher ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Durch die Kombination von Ambroxol und Clenbuterol werden keine synergistischen toxischen Effekte hervorgerufen.

Bei extrem überhöhten Dosierungen von Clenbuterol (mehr als das 1000fache der therapeutischen Humandosis, bezogen auf mg/kg) wurden in Reproduktionsstudien bei einigen Ratten- und Kaninchenstämmen föto- und embryotoxische sowie teratogene Wirkungen beobachtet. Die teratogenen Wirkungen werden als Klasseneffekt der  $\beta$ -Sympathomimetika eingestuft. Ambroxol erwies sich als weder embryotoxisch noch teratogen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hydroxyethylcellulose, Weinsäure, Natriumbenzoat (E 211), Sorbitol, flüssig (nicht kristallisierend), Glycerol (85 %), Propylenglykol, Grenadine-Aroma, gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Anbruch 6 Monate verwendbar.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflasche mit Polyethylenverschluss zu 100 ml. Ein Messbecher aus Polypropylen mit Einteilungen für 2,5 und 5 ml ist beige packt.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Opella Healthcare Austria GmbH  
Postgasse 8b  
1010 Wien  
Österreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-18236

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.03.1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.03.2018

### **10. STAND DER INFORMATION**

November 2024

### **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig