

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flavamed 6 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraaliliuosta sisältää 6 mg ambroksolihydrokloridia.

5 ml:n mittalusikallinen oraaliliuosta sisältää 30 mg ambroksolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 5 ml:n mittalusikallinen oraaliliuosta sisältää 1,75 g sorbitolia ja 5,75 mg bentsoehappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akutteihin tai kroonisiin keuhko- ja keuhkoputkisairauksiin liittyvän limaa erittävän yskän limaa irrottava hoito.

Flavamed 6 mg/ml oraaliliuos on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ellei toisin ole määrätty, Flavamed-oraaliliuoksen suositusannos on seuraava:

2–5-vuotiaat lapset:

¼ mittalusikallinen, jossa on 1,25 ml oraaliliuosta, otetaan 3 kertaa vuorokaudessa (vastaa 22,5 mg ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa).

6–12-vuotiaat lapset:

½ mittalusikallinen, jossa on 2,5 ml oraaliliuosta, otetaan 2–3 kertaa vuorokaudessa (vastaa 30–45 mg ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa).

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Yksi 5 ml:n mittalusikallinen oraaliliuosta otetaan 3 kertaa vuorokaudessa (vastaa 90 mg ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa) ensimmäisten 2 tai 3 päivän aikana. Sen jälkeen otetaan yksi 5 ml:n mittalusikallinen oraaliliuosta 2 kertaa vuorokaudessa (vastaa 60 mg ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa).

Huomaa:

Aikuisille annostus voidaan tarvittaessa nostaa 60 mg:aan ambroksolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa (vastaa 120 mg ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille, ks. kohta 4.3.

Antotapa ja käytön kesto

Flavamed otetaan suun kautta aterian jälkeen mittalusikan avulla.

Flavamed -oraaliliuosta ei pidä ottaa yli 4–5 päivää ilman lääkärin antamia ohjeita.

Annostus munuais- ja maksasairauksien yhteydessä, ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Flavamed -oraaliliuosta ei saa käyttää alle 2-vuotiaille lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ambroksolin käytön yhteydessä on raportoitu vakavista ihoreaktioista, kuten monimuotoisesta punavihoittumasta, Stevens-Johnsonin oireyhtymästä (SJS) / toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä (TEN) ja akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP). Jos potilaalla ilmenee oireita tai merkkejä pahenevasta ihottumasta (johon saattaa liittyä rakkuloita tai limakalvovaurioita), ambroksolin käyttö on keskeytettävä välittömästi ja on käännyttävä lääkärin puoleen.

Koska limaa voi kertyä elimistöön, Flavamed -oraaliliuosta tulee käyttää vain varovaisesti, jos keuhkoputkien motoriikka on heikentynyt ja eritettä on paljon (esimerkiksi harvinaisen primaarisen siliaarisen dyskinesian yhteydessä).

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksasairaus, Flavamed-oraaliliuosta saa käyttää vasta kun on neuvoteltu lääkärin kanssa.

Kuten kaikilla maksametabolian ja sitä seuraavan munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation omaavilla lääkkeillä, maksassa syntyneet ambroksolin aineenvaihduntatuotteet oletettavasti kertyvät elimistöön, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,75 g sorbitolia per 5 ml:n mittalusikallinen oraaliliuosta. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Tämä lääkevalmiste sisältää 5,75 mg bentsoehappoa per 5 ml:n mittalusikallinen oraaliliuosta.

Koska limaa irrottavat aineet voivat haitata mahan limakalvoesteiden toimintaa, ambroksolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin ollut ulkustauti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkitseviä haitallisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole raportoitu.

Jos Flavamed -oraaliliuosta käytetään yhdessä yskänärsytystä estävien lääkkeiden kanssa, eritettä voi kertyä vaarallisia määriä yskänrefleksin heikentymisen vuoksi. Näin ollen tällaisen yhdistelmähoidon käyttöä on harkittava erityisen tarkasti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ambroksolihydrokloridi läpäisee veri-istukkaesteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehitykseen.

Kattava kliininen käyttökokemus 28. raskausviikon jälkeen ei ole osoittanut haitallisia vaikutuksia sikiöön. Raskauden aikaisessa lääkkeiden käytössä on kuitenkin noudatettava tavanomaista varovaisuutta. Flavamed-oraaliliuoksen käyttöä ei suositella erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ambroksolihydrokloridi erittyy äidinmaitoon. Vaikka imetettävälle lapsille ei odoteta aiheutuvan haittavaikutuksia, Flavamed-oraaliliuosta ei suositella imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Ambroksolilla ei ole eläinkokeissa havaittu hedelmällisyyttä heikentäviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole havaittu viitteitä siitä, että Flavamed -oraaliliuoksen käyttö vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

Vaikutusta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arvioinnissa on käytetty seuraavia esiintymistiheyksiä:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen: kuume

Harvinainen: yliherkkyysoireyhtymät

Tuntematon: anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki, angioedeema ja kutina

Hermosto

Yleinen: makuhäiriöt (esim. makuaistin muutokset)

Ruoansulatuselimistö ja hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: pahoinvointi, suun ja nielun hypestesia

Melko harvinainen: oksentelu, suun kuivuminen, ripuli, ylävatsavaivat ja vatsakipu

Tuntematon: nielun kuivuus

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinainen: ihottuma, nokkosihottuma

Tuntematon: vakavat iholla ilmenevät haittavaikutukset (mukaan lukien monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisillä ei toistaiseksi ole raportoitu spesifisiä yliannostuksen oireita. Vahingossa tapahtuneiden yliannostusten ja/tai lääkitysvirheraporttien perusteella havaitut oireet ovat yhdenmukaisia Flavamed-oraaliliuoksen suositteluilla annoksilla havaittujen haittavaikutusten kanssa, ja ne voivat edellyttää oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet, Mukolyytit
ATC-koodi: R05CB06

Ambroksoli on substituoitu bentsyyliamiini, joka on bromiheksiinin metaboliitti. Se eroaa bromiheksiinistä siltä osin, ettei sen sykloheksyylihenkaassa ole metyyliiryhmää, vaan sen *para-trans*-asemassa on hydroksyyliiryhmä. Vaikka sen vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin selvitetty, erilaisissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu sekretolyttisiä ja sekretomotorisia vaikutuksia.

Vaikutus alkaa suun kautta annetun annoksen jälkeen keskimäärin 30 minuutin kuluttua ja jatkuu 6–12 tunnin ajan kerta-annoksen suuruudesta riippuen.

Prekliinisissä tutkimuksissa sen on osoitettu lisäävän keuhkoputkien seroosisen erityksen osuutta. Viskositeetin vähenemisen ja epiteelin värekarvojen aktivoitumisen oletetaan edistävän liman poistumista.

Ambroksoli aktivoi surfaktanttijärjestelmää vaikuttamalla suoraan alveolien pneumosyytti II -soluihin ja Clara-soluihin pienten hengitysteiden alueella.

Se edistää pinta-aktiivisen aineen muodostumista ja siirtymistä ulospäin sikiön ja aikuisen keuhkojen keuhkorakkula- ja keuhkoputkiaalueella. Tällaiset vaikutukset on osoitettu sekä soluviljelemissä että eri lajeilla *in vivo*.

Ambroksolin käytön seurauksena antibioottien pitoisuus (amoksisilliini, kefuroksiimi, erytromysiini ja oksitetrasykliini) lisääntyy ysköksessä ja keuhkoputkieritteessä. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi ole pystytty arvioimaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Ambroksoli imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen huippupitoisuus (T_{max}) saavutetaan 1–3 tunnissa. Ambroksolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suun kautta tapahtuneen annon jälkeen ensikierron vaikutuksen vuoksi noin kolmanneksen pienempi. Tämän prosessin aikana muodostuu munuaisten kautta erittyviä metaboliitteja (esim. dibromiantraniilihappoa,

glukuronideja). Noin 85 % (80–90 %) sitoutuu plasman proteiineihin. Terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on 7–12 tuntia. Ambroksolin sekä sen metaboliittien yhteismäärän puoliintumisaika plasmassa on noin 22 tuntia.

Ambroksoli läpäisee veri-istukkaesteen ja sitä erittyy aivo-selkäydinnesteeseen ja rintamaitoon.

Munuaisten kautta erittyvästä lääkeaineesta 90 % on maksassa muodostuneita metaboliitteja. Munuaisten kautta erittyvän muuttumattoman ambroksolin osuus on alle 10 %.

Koska ambroksoli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja sen jakautumistilavuus on suuri ja koska sen uudelleenjakaantuminen kudoksista vereen on lisäksi hidasta, ambroksolin ei odoteta poistuvan elimistöstä merkittävässä määrin dialyysin tai tehostetun diureesin avulla.

Ambroksolin puhdistuma vähenee 20–40 % vaikean maksasairauden yhteydessä. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan voidaan odottaa johtavan ambroksolin metaboliittien kertymiseen elimistöön.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ambroksolihydrokloridi ei aiheuta herkästi akuuttia toksisuutta. Toistetun altistuksen tutkimuksissa todettiin, että suun kautta annetut annokset 150 mg/kg/vrk (hiiri, 4 viikkoa), 50 mg/kg/vrk (rotta, 52 ja 78 viikkoa), 40 mg/kg/vrk (kani, 26 viikkoa) ja 10 mg/kg/vrk (koira, 52 viikkoa) eivät aiheuttaneet haitallisia vaikutuksia (NOAEL). Toksikologisia kohde-elimiä ei havaittu. Ambroksolihydrokloridilla tehdyissä neljän viikon i.v.-toksisuustutkimuksissa rotilla (4,16 ja 64 mg/kg/vrk) ja koirilla (45, 90 ja 120 mg/kg/vrk (infuusio 3h/vrk)) ei todettu vakavaa paikallista tai systeemistä toksisuutta histopatologia mukaan lukien. Kaikki haittavaikutukset olivat korjaantuvia.

Ambroksolihydrokloridi ei ollut alkiotoksinen eikä teratogeeninen, kun sitä testattiin suun kautta annetulla annoksella, joka oli enintään 3 000 mg/kg/vrk rotille ja enintään 200 mg/kg/vrk kaneille.

Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt, kun annos oli enintään 500 mg/kg/vrk.

Perinataalista ja postnataalista kehitystä tutkittaessa NOAEL-annos oli 50 mg/kg/vrk.

Ambroksolihydrokloridi annoksella 500 mg/kg/vrk oli hieman toksinen emoille ja poikasille, mikä kävi ilmi hidastuneesta painonkehityksestä ja tavanomaista pienemmästä poikuekoosta.

Ambroksolihydrokloridilla ei havaittu mutageenista vaikutusta genotoksisuutta koskevissa *in vitro*- (Ames ja kromosomipoikkeamakoe) ja *in vivo* (hiiren mikrotumakoe) -tutkimuksissa.

Ambroksolihydrokloridilla ei ollut tuumorigeenista vaikutusta hiirillä (50, 200 ja 800 mg/kg/vrk) ja rotilla (65, 250 ja 1000 mg/kg/vrk) tehdyissä karsinogeenisyystutkimuksissa, joissa lääke annettiin ravintoon sekoitettuna 105 ja vastaavasti 116 viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E420), nestemäinen (kiteytymätön) (Ph. Eur.)

Bentsoehappo (E210)

Glyseroli (E422), 85 %

Hydroksietyyliselluloosa

Vadelma-aromi (sisältää rohtovirmajuuriöljyä, etyyliasetaattia, etyylibutyraattia, p-hydroksifenyylibutanonia, alfa-jononia, isoamyylasetaattia, isoamylibutyraattia, ruusuöljyä ja 1,2-propyleeniglykolia [E1520])

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Etiketillä varustettu ruskea lasipullo (tyypin III lasi), jossa on kierrekorkki, avaamattomuuden osoittava sinetti ja jonka mukana seuraa mittalusikka.

Kierrekorkki on valmistettu polypropeenista. Väriaineena on käytetty valkoista väritiivistettä.

Mittalusikka on valmistettu polypropeenista ja mitta-asteikossa on viivat annoksille 1,25 ml, 2,5 ml ja 5 ml (lusikan reunus).

Pakkauskoko: 100 ml oraaliuosta

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.11.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flavamed 6 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 6 mg ambroxolhydroklorid.

En dossked med 5 ml oral lösning innehåller 30 mg ambroxolhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

En dossked med 5 ml oral lösning innehåller 1,75 g sorbitol och 5,75 mg bensoesyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av produktiv hosta förknippad med akuta och kroniska sjukdomar i lungorna och luftvägarna.

Flavamed 6 mg/ml oral lösning är avsett för barn över 2 år, ungdomar och vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Om inte annat har ordinerats, är den rekommenderade dosen av Flavamed oral lösning följande:

Barn 2–5 år:

¼ av en dossked med 1,25 ml oral lösning 3 gånger dagligen (vilket motsvarar 22,5 mg ambroxolhydroklorid dagligen).

Barn 6–12 år:

½ dossked med 2,5 ml oral lösning 2–3 gånger dagligen (vilket motsvarar 30–45 mg ambroxolhydroklorid dagligen).

Vuxna och ungdomar över 12 år:

1 dossked med 5 ml oral lösning 3 gånger dagligen (vilket motsvarar 90 mg ambroxolhydroklorid dagligen) under de 2–3 första dagarna. Därefter tas 1 dossked med 5 ml oral lösning 2 gånger dagligen (vilket motsvarar 60 mg ambroxolhydroklorid dagligen).

Observera:

Den dagliga dosen för vuxna kan vid behov ökas till 60 mg ambroxolhydroklorid 2 gånger dagligen (vilket motsvarar 120 mg ambroxolhydroklorid dagligen).

Pediatrisk population

Användning för barn under 2 år, se avsnitt 4.3.

Administreringsätt och behandlingstid

Flavamed ska tas via munnen efter måltid med hjälp av dosskeden.

Flavamed oral lösning ska inte användas längre än 4–5 dagar utan anvisning av läkare.

Dosering vid njur- och leversjukdomar, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Flavamed oral lösning ska inte användas till barn under 2 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Svåra hudreaktioner såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med användning av ambroxol. Vid symptom eller tecken på progressivt hudutslag (ibland tillsammans med blåsor eller slemhinnelesioner) ska behandling med ambroxol omedelbart avbrytas och läkare rådfrågas.

Eftersom slem kan ackumuleras i kroppen, ska Flavamed oral lösning användas med försiktighet om luftvägarnas motorik är nedsatt och om det finns mycket sekret (till exempel i samband med sällsynt primär ciliär dyskinesi).

Vid tillstånd med nedsatt njurfunktion eller svår leversjukdom, bör Flavamed oral lösning enbart användas efter läkarkonsultation.

Liksom för andra läkemedel med metabolisering i levern följt av renal eliminering kan ackumulering av ambroxolmetaboliter genererade i levern förväntas vid tillstånd med allvarlig njurfunktionsnedsättning.

Detta läkemedel innehåller 1,75 g sorbitol per dossked med 5 ml oral lösning. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller 5,75 mg bensoesyra per dossked med 5 ml oral lösning.

Eftersom mukolytika kan störa magslemhinnans barriär, ska ambroxol användas med försiktighet hos patienter som tidigare har haft magsår.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt relevanta ofördelaktiga interaktioner med andra läkemedel har rapporterats.

Om Flavamed oral lösning används tillsammans med antitussiva, kan farliga mängder slem ackumuleras på grund av nedsatt hostreflex. Därför bör användning av denna kombination övervägas särskilt noga.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ambroxolhydroklorid passerar placentabariären. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Omfattande klinisk erfarenhet efter den 28:e graviditetsveckan har inte visat några skadliga effekter på fostret. Trots detta ska vanliga försiktighetsåtgärder följas vid användning av läkemedel under graviditet. Användning av Flavamed oral lösning rekommenderas särskilt inte under den första trimestern.

Amning

Ambroxolhydroklorid utsöndras i bröstmjölk. Även om inga biverkningar förväntas hos ammande spädbarn, rekommenderas Flavamed oral lösning inte för ammande mödrar.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av ambroxol på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har påvisats vid användning av Flavamed oral lösning.

Studier gällande effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utförts.

4.8 Biverkningar

Utvärdering av biverkningar baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet:

Mindre vanliga: feber

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner

Ingen känd frekvens: anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock, angioödem och klåda

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: dysgeusi (t.ex. förändrad smakupplevelse)

Magtarmkanalen och andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: illamående, oral och faryngeal hypestesi

Mindre vanliga: kräkningar, muntorrhet, diarré, smärta i övre delen av magen och magont

Ingen känd frekvens: torrhet i svalget

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: hudutslag, urtikaria

Ingen känd frekvens: svåra hudbiverkningar (inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga specifika överdoseringssymtom har hittills rapporterats hos människa. Baserat på rapporter om oavsiktlig överdosering och/eller felanvändning är observerade symtom jämförbara med kända biverkningar av Flavamed oral lösning vid rekommenderade doser, och symptomatisk behandling kan behövas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot hosta och förkylning, mukolytika
ATC-kod: R05CB06

Ambroxol är en substituerad bensylamin och en metabolit till bromhexin. Ambroxol skiljer sig från bromhexin på så vis att cyklohexylringen inte innehåller en metylgrupp, utan i stället en hydroxylgrupp i *para-transposition*. Trots att verkningsmekanismen ännu inte är helt klarlagd, har sekretolytiska och sekretomotoriska effekter visats i samband med flera undersökningar.

I genomsnitt börjar läkemedlet verka 30 minuter efter oral administrering. Effekten kvarstår i 6–12 timmar beroende på den enskilda dosens storlek.

I prekliniska studier har proportionen av seröst bronkialsekret ökat. Den slemlösande effekten tros främjas av reduceringen av viskositet och aktiveringen av flimmerepitel.

Ambroxol aktiverar surfaktantsystemet genom en direkt inverkan på typ II pneumocyter i alveolerna och claracellerna i de små luftvägarna.

Läkemedlet främjar bildningen och borttransporteringen av ytaktivt material i det alveolära och bronkiala området i lungorna hos foster och i fullt utvecklade lungor. Dessa effekter har visats i cellodlingar och *in vivo* hos flera olika arter.

Som en följd av användning av ambroxol ökar koncentrationerna av antibiotika (amoxicillin, cefuroxim, erytromycin och oxitetracyklin) i det upphostade slemmet och i bronkialsekretet. Hittills har man inte kunnat dra några kliniskt relevanta slutsatser utifrån detta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ambroxol absorberas praktiskt taget helt efter oral administrering. Den maximala koncentrationen (T_{max}) efter oral administrering uppnås inom 1–3 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för ambroxol vid oral administrering minskar med cirka en tredjedel till följd av en första passage-effekt. Under denna process bildas metaboliter som utsöndras via njurarna (t.ex. dibromantranilsyra, glukuronider). Cirka 85 % (80–90 %) binder till plasmaproteiner. Den terminala halveringstiden i plasma är 7–12 timmar. Den sammanlagda plasmahalveringstiden för ambroxol och dess metaboliter är cirka 22 timmar.

Ambroxol passerar placentabarriären och övergår i cerebrospinalvätska och bröstmjolk.

Utsöndringen är till 90 % renal i form av metaboliter som bildas i levern. Mindre än 10 % oförändrad ambroxol utsöndras renalt.

På grund av den höga proteinbindningsgraden och den höga distributionsvolymen samt den långsamma omfördelningen från vävnader till blodet, förväntas ingen större eliminering av ambroxol genom dialys eller forcerad diures.

Clearance av ambroxol minskar med 20–40 % vid svåra leversjukdomar. Vid svårt nedsatt njurfunktion kan en ackumulering av ambroxolmetaboliter i kroppen förväntas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ambroxolhydroklorid innehar en låg akut toxicitet. I studier med upprepade doser var de orala dosnivåerna utan observerade biverkningar (NOAEL) 150 mg/kg/dag (mus, 4 veckor), 50 mg/kg/dag (råtta, 52 och 78 veckor), 40 mg/kg/dag (kanin, 26 veckor) och 10 mg/kg/dag (hund, 52 veckor). Inga toxikologiska målorgan upptäcktes. Fyra veckor långa intravenösa toxicitetsstudier med ambroxolhydroklorid hos råttor (4, 16 och 64 mg/kg/dag) och hundar (45, 90 och 120 mg/kg/dag genom infusion 3 timmar/dag) visade inte på någon allvarlig lokal eller systemisk toxicitet, inklusive histopatologi. Alla negativa effekter var reversibla.

Ambroxolhydroklorid var varken embryotoxiskt eller teratogent när det testades i form av orala doser på upp till 3 000 mg/kg/dag hos råttor och upp till 200 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten hos han- och honråttor påverkades inte vid doser på upp till 500 mg/kg/dag. I studier av peri- och postnatal utveckling var dosnivån utan observerade biverkningar (NOAEL) 50 mg/kg/dag.

Vid 500 mg/kg/dag var ambroxolhydroklorid något toxiskt för mödrar och ungar, vilket visade sig i form av en försenad utveckling av kroppsvikten och minskade kullstorlekar.

Genotoxicitetsstudier *in vitro* (Ames test och kromosomavvikelsestest) och *in vivo* (mikronukleärt test på möss) visade inte på någon mutagen potential hos ambroxolhydroklorid. Ambroxolhydroklorid uppvisade ingen tumorigen potential i samband med karcinogenicitetsstudier på möss (50, 200 och 800 mg/kg/dag) och råttor (65, 250 och 1 000 mg/kg/dag) vid behandling med en foderblandning under 105 respektive 116 veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420), flytande (icke-kristalliserande) (Ph. Eur.)

Bensoesyra (E210)

Glyserol (E422), 85 %

Hydroxietylcellulosa

Hallonarom (innehåller vänderolja, etylacetat, etylbutyrat, p-hydroxifenylbutanon, alfa-jonon, isoamylacetat, isoamylbutyrat, rosenolja och 1,2-propylenglykol [E1520])

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet av flaskan: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasflaska (typ III glas) försedd med etikett, skruvlock och en försegling som visar att flaskan är oöppnad samt en dossked.

Skruvlocket är tillverkat av polypropen. Vitt färgkoncentrat har använts som färgämne.

Dosskeden är tillverkad av polypropen och har graderingsstreck för 1,25 ml, 2,5 ml och 5 ml (kanten av skeden).

Förpackningsstorlek: 100 ml oral lösning

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

.
Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.11.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 29.6.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.6.2021