

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flavamed 60 mg poretabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDENMÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää 60 mg ambroksolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

110,00 mg vedetöntä laktoosia, 5,5 mmol (126,5 mg) natriumia ja 29 mg sorbitolia tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

Pöreät, valkoiset tabletit, joiden halkaisija on 18 mm ja toisella puolella on jakoura.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaihe

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

Flavamed-poretabletti on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Flavamed-poretablettien tavanomainen annos on (jos lääkäri ei ole määrännyt muunlaista annostusta):

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat:

Yleensä otetaan ½ Flavamed 60 mg poretablettia 3 kertaa vuorokaudessa ensimmäisten 2–3 päivän ajan (vastaa 30 mg:aa ambroksolihydrokloridia 3 kertaa); sen jälkeen otetaan ½ Flavamed 60 mg poretablettia 2 kertaa vuorokaudessa (vastaa 30 mg:aa ambroksolihydrokloridia 2 kertaa).

Huomaa:

Aikuisilla annostus voidaan tarvittaessa nostaa 60 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 120 mg ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Flavamed-poretablettien turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Flavamed-poretablettien käyttö on vasta-aiheista alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Flavamed on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Poretabletit liuotetaan lasilliseen vettä aterian jälkeen ja liuos juodaan.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Flavamed-poretabletteja ei tule käyttää, jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Koska Flavamed sisältää runsaasti vaikuttavaa ainetta eikä tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaille lapsille ole vielä osoitettu, Flavamed-poretablettien käyttö alle 12-vuotiaille lapsille on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ambroksolin käytön yhteydessä on raportoitu vakavista ihoreaktioista, kuten monimuotoisesta punavihoittumasta, Stevens-Johnsonin oireyhtymästä (SJS) / toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä (TEN) ja akuutista yleistyneestä eksantematootisesta 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-poretabletteja tulee käyttää vain varovaisesti, jos keuhkoputkien motoriikka on heikentynyt ja eritettä on paljon (esimerkiksi värekarvojen harvinaisen primäärin dyskinesian yhteydessä).

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksasairaus, Flavamed-poretabletteja 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.

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

Tämä lääke sisältää laktoosia ja sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktasiinipuutos, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääke sisältää natriumia 5,5 mmol (126,5 mg) poretablettia kohden. Potilaiden, joiden on rajoitettava natriumin saantiaan, on otettava tämä huomioon.

Histamiini-intoleranteilla potilailla on noudatettava varovaisuutta. Pitkäaikaista hoitoa tulee välttää näillä potilailla, koska ambroksoli vaikuttaa histamiinin metaboliaan ja voi johtaa intoleranssioireiden ilmaantumiseen (kuten päänsärky, nenän vuotaminen, kutina).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkitseviä haitallisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole raportoitu.

Jos Flavamed-poretabletteja käytetään yhdessä yskänärstytystä heikentävien 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 60 mg poretablettia käyttöä ei suositella erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ambroksolihydrokloridi erittyy äidinmaitoon. Vaikka imetettäville lapsille ei odoteta aiheutuvan haittavaikutuksia, Flavamed 60 mg poretabletteja ei suositella imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ambroksolilla ei havaittu olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flavamed-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

Harvinainen: Yliherkkyysoireet

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 hyfestesia

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

Tuntematon: Kurkun kuivuus

Iho ja ihonalainen kudokset

Harvinainen: Ihottuma, nokkosihottuma

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Kuume

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

Yliannostuksen jälkeen ei ole raportoitu erityisiä yliannostusoireita. Vahingossa tapahtuneiden yliannostusten ja/tai lääkitysvirheraporttien perusteella havaitut oireet ovat yhdenmukaisia Flavamed-valmisteen suositelluilla annoksilla havaittujen haittavaikutusten kanssa, ja niihin voidaan tarvita oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ambroksoli on substituoitu bentsyyliamiini, joka on bromheksiinin metaboliitti. Se eroaa bromheksiinistä siltä osin, ettei sen sykloheksyyliirenkassa 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.

Ambroksoli lisäsi prekliinisissä tutkimuksissa keuhkoputken seroosisen osan erityksen osuutta. Viskositeetin vähenemisen ja epiteelin värekarvojen aktivoitumisen oletetaan edistävän liman irtoamista.

Ambroksoli aktivoi pintajännitysjärjestelmää vaikuttamalla suoraan alveolien pneumosyytti II-soluihin ja Claran soluihin pienten ilmatiehyiden alueella.

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

Edullista vaikutusta pahenemistiheyteen tai keuhkojen toimintaan ei ole osoitettu yksiselitteisesti keuhkohtaumatauti sairastavilla potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

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 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 jakaantumistilavuus on suuri ja koska sen uudelleenjakaantuminen kudoksista vereen on lisäksi hidasta, ambroksolin ei odoteta poistuvan elimistöstä merkittävässä määrin dialyysin avulla 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 vaikeaa paikallista tai systeemistä toksisuutta histopatologia mukaan lukien. Kaikki haittavaikutukset olivat korjaantuvia.

Ambroksolihydrokloridi ei aiheuttanut alkiotoksisuutta eikä teratogeenisyyttä, 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 lievästi toksinen emoilte ja poikasille, mikä ilmeni hidastuneena painonkehityksenä ja poikuekoon pienenemisenä.

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

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

Sitruunahappo, vedetön

Natriumvetykarbonaatti

Natriumkarbonaatti, vedetön

Sakkariinatrium

Natriumsyklamaatti

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Laktoosi, vedetön

Mannitoli (E 421)

Sorbitoli (E 420)

Kirsikka-aromiaine (”ALH”, koodi 801, koostuu luonnollisesta tai luontaisen kaltaisesta nestemäisestä kirsikka-aromista (koodi 5443), luonnollisesta tai luontaisen kaltaisesta nestemäisestä kiiltotuomiaromiaineesta (koodi 5410), luonnollisesta tai luontaisen kaltaisesta jauhemaisesta kirsikka-

aromiaineesta (koodi 5862P), maltodekstriinistä, mannitolista, glukonolaktonista, sorbitolista, akaasiakumista ja vedettömästä kolloidisesta piidioksidista)
Simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä moniannospakkaus tiiviisti suljettuna. Valmiste on herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Putkilon muotoinen alumiinista tai polypropeenista valmistettu moniannospakkaus, joissa on piidioksidigeeliä sisältävä polyeteenikorkki.

Pakkaus koot: 10 poretablettia
 20 poretablettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicke r Weg 125
12489 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24940

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.10.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2016