

## 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.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Sorbitoli 1,75 g/5 ml oraaliliuosta.

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 epidermaalaisesta 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 sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 imetetäville 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: 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 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](http://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 suositelluilla 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 sykloheksyyli- ja metyyli-ryhmiä, vaan sen *para-trans*-asemassa on hydroksyyli-ryhmä. 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 keuhkoputkialueella. 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 Farmakokineetiikka

Ambroksoli imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti suun kautta tapahtuvan annon jälkeen. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen huippupitoisuus (T<sub>max</sub>) 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 kromosomipoikkeamakoel) 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)

Bentsoehappo (E210)

Glyseroli (E422), 85 %

Hydroksietyyliselluloosa

Vadelma-aromi (sisältää rohtovirmajuuriöljyä, etyyliasetaattia, etyylibutyraattia, p-hydroksifenyylibutanonia, alfa-jononia, isoamyyliasetaattia, isoamyylibutyraattia, 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 oraaliliuosta

### **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:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.6.2017