

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flavamed 30 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 30 mg ambroksolihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 tabletti sisältää 40 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kummaltakin puolelta litteä viistoreunainen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Limaa irrottava hoito akuuteissa ja kroonisissa keuhkoputkien ja keuhkojen sairauksissa, joihin liittyy liman muodostuksen ja irtoamisen häiriintymistä.

Flavamed-tabletti on tarkoitettu vähintään 6-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ellei lääkäri toisin määrää, Flavamed-tablettien suositusannokset ovat:

Alle 6-vuotiaat lapset:

Flavamed-tablettien käyttö alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

6–12-vuotiaat lapset:

Tavanomainen annos on puolikas Flavamed-tabletti 2–3 kertaa vuorokaudessa (vastaa 15 mg:aa ambroksolihydrokloridia 2–3 kertaa vuorokaudessa).

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Tavanomainen annos on yksi Flavamed-tabletti 3 kertaa vuorokaudessa ensimmäisten 2–3 vuorokauden ajan (vastaa 30 mg:aa ambroksolihydrokloridia 3 kertaa vuorokaudessa), jonka jälkeen yksi Flavamed-tabletti 2 kertaa vuorokaudessa (vastaa 30 mg:aa ambroksolihydrokloridia 2 kertaa vuorokaudessa).

Huomaa:

Aikuisten annos voidaan suurentaa tarvittaessa enintään 60 mg:aan ambroksolihydrokloridia kaksi kertaa vuorokaudessa (vastaa 120 mg ambroksolihydrokloridia vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille, ks. kohta 4.3.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina aterian jälkeen riittävän nestemäärän kanssa.

Flavamed-tabletteja ei saa käyttää pidempään kuin 4–5 vuorokautta keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Koska Flavamed-tabletit sisältävät suuren määrän vaikuttavaa ainetta, ne eivät sovellu annettavaksi alle 6-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.

Jos potilaan bronkomotoriset toiminnot ovat häiriintyneet ja limaa erittyy suuria määriä (esim. harvinaisen primaarisen siliaarisen dyskinesian yhteydessä), Flavamed-tabletteja saa käyttää vain varoen, koska erittynyt lima saattaa kertyä elimistöön.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksasairaus, Flavamed-tabletteja 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 lääkkeet saattavat vahingoittaa mahan limakalvoestettä, niitä on annettava varoen peptisen haavan aiemmin sairastaneille potilaille.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

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-tablettien käyttöä ei suositella erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ambroksolihydrokloridia erittyy äidinmaitoon. Vaikka imetettävälle lapsille ei odoteta aiheutuvan haittavaikutuksia, Flavamed-tabletteja 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, että ambroksoli vaikuttaisi ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arvioinnin perustana on käytetty seuraavia esiintymistiheyksiä:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: Pahoinvointi

Melko harvinaiset: Mahakipu, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruoansulatushäiriöt.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyysoireet

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

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen jälkeen ei ole havaittu erityisiä yliannostusoireita. Vahingossa otetun ja/tai lääkintävirheestä johtuvan yliannostuksen jälkeen on havaittu oireita, jotka vastaavat Flavamed-tablettien tunnettuja sivuvaikutuksia suositeltavilla annoksilla, ja niihin voidaan tarvita oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Substituoitu bentsyyliamiini ambroksoli on bromiheksiinin metaboliitti. Se eroaa bromiheksiinistä siten, ettei sen sykloheksyylirenkassa ole metyyliiryhmää, vaan sen *para-trans*-asemassa on hydroksyyliiryhmä. Vaikka sen vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin selvitetty, erilaisissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu erityistä stimuloivia ja edistäviä sekretolyttisiä ja sekretomotorisia vaikutuksia.

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

Se lisäsi prekliinisissä tutkimuksissa keuhkoputkien seroosisen erityksen osuutta. Viskositeetin vähenemisen ja epiteelin värekarvojen aktivoitumisen oletetaan edistävän liman irtoamista.

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

Se edistää pinta-aktiivisen aineen muodostumista ja siirtymistä ulospäin sikiön ja aikuisen keuhkojen keuhkorakkula- ja keuhkoputkialueella. Tällainen vaikutus on osoitettu sekä soluviljelmässä että eri lajeilla *in vivo*.

5.2 Farmakokinetiikka

Nielty ambroksoli imeytyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja huippupitoisuus (T_{max}) plasmassa saavutetaan 1–3 tunnissa. Niellyn ambroksolin biologinen hyötyosuus on ensikierron vaikutuksen vuoksi noin kolmanneksen pienempi kuin absoluuttinen hyötyosuus. Ensikierron metabolian 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 pääsee 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 merkitsevässä 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 altistustuksen 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 IV-toksisuustutkimuksissa rotilla (4,16 ja 64 mg/kg/vrk) ja koirilla (45, 90 ja 120 mg/kg/vrk (infuusio 3h/vrk)) ei todettu vakavia paikallisia ja systeemisiä toksisuusvaikutuksia 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 oli hieman toksinen emoille ja poikasille, mikä kävi ilmi hidastuneesta painonkehityksestä ja poikasten tavanomaista pienemmästä määrästä.

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

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Selluloosajauhe
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni K 30
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiiniläpipainopakkaus

Pakkauskoot: 10 tablettia
20 tablettia
50 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja 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 Weg 125
D-12489 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23557

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.2.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flavamed 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 30 mg ambroxolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

1 tablett innehåller 40 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita, runda, platta tabletter, med fasade kanter och en brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Slemlösande behandling vid akuta och kroniska sjukdomar i lungor och luftrör som åtföljs av en störning i bildandet och transporten av slem.

Flavamed tabletter är avsedda för barn över 6 år, ungdomar och vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Om inte annat har ordinerats, är den rekommenderade dosen av Flavamed tabletter:

Barn under 6 år:

Flavamed tabletter är kontraindicerade hos barn under 6 år (se avsnitt 4.3).

Barn 6–12 år:

Den vanliga dosen är ½ Flavamed tablett 2–3 gånger dagligen (vilket motsvarar 15 mg ambroxolhydroklorid 2–3 gånger dagligen).

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Den vanliga dosen är 1 Flavamed tablett 3 gånger dagligen under de första 2–3 dagarna (vilket motsvarar 30 mg ambroxolhydroklorid 3 gånger dagligen), därefter 1 Flavamed tablett 2 gånger dagligen (vilket motsvarar 30 mg ambroxolhydroklorid 2 gånger dagligen).

Observera:

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

Pediatrisk population

Användning för barn under 6 år, se avsnitt 4.3.

Administreringssätt

Flavamed tabletter ska sväljas hela efter måltid med tillräcklig mängd vätska.

Flavamed tabletter 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.

På grund av den stora mängden aktiv substans är Flavamed tabletter inte lämpliga för barn under 6 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Svåra hudreaktioner såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) / toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med användning av ambroxol. Vid symtom 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 tabletter 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, får Flavamed tabletter 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.

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

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt relevanta interaktioner har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ambroxolhydroklorid passerar placentabarriären. 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 tabletter rekommenderas särskilt inte under den första trimestern.

Amning

Ambroxolhydroklorid utsöndras i bröstmjolk. Även om inga biverkningar förväntas hos ammade spädbarn, rekommenderas Flavamed tabletter 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 ambroxol. 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).

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående

Mindre vanliga: magsmärta, kräkningar, diarré, buksmärta och matsmältningsrubbingar

Immunsystemet:

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner

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

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 nytta-riskförhållande. 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 tabletter vid rekommenderade doser, och symtomatisk 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 olika studier.

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.

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 placentarriären och övergår i cerebrospinalvätska och bröstmjolk.

Utsöndringen är till 90 % renal i form av metaboliter som bildas i levern. Mindre än 10 % oförändrat 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.

Ambroxolhydroklorid var 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

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Pulveriserad cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Povidon K 30
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblisterförpackning

Förpackningsstorlekar: 10 tabletter
20 tabletter
50 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

23557

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.12.2007
Datum för den senaste förnyelsen: 18.01.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.2.2021