

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flavamed 60 mg poretabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi poretabletti sisältää 60 mg ambroksolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi poretabletti sisältää 110,00 mg laktoosia, 126,5 mg natriumia, 29,29 mg sorbitolia ja 0,78 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Poretabletti.

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaihe

Akuutteihin 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 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-poretabletteja tulee käyttää vain varovaisesti, jos keuhkoputkien motoriikka on heikentynyt ja eritettä on paljon (esimerkiksi värekarvojen harvinaisen primäärisen 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 limakalvoesteen toimintaa, ambroksolia on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin ollut ulkustauti.

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 29,29 mg sorbitolia per poretabletti.

Tämä lääkevalmiste sisältää 126,5 mg natriumia per poretabletti, mikä vastaa 6,33 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,78 mg bentsyylialkoholia per poretabletti. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti raskaana olevia tai imettäviä naisia, tai potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

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-porettabletteja käytetään yhdessä yskänärsytystä 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 imetetäville lapsille ei odotetakaan 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 hypestesia

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, mukolytyt
ATC-koodi: R05CB06

Ambroksoli on substituoitu bentsyyliamiini, joka on bromheksiinin metaboliitti. Se eroaa bromheksiinistä siltä osin, ettei sen sykloheksyyliarenkaassa 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 soluviljelmissä että eri lajeilla *in vivo*.

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

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 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-elimä 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 emoille 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
Sakkariininaatrium
Natriumsyklamaatti
Natriumkloridi
Natriumsitraatti
Laktoosi, vedetön
Mannitoli (E 421)
Sorbitoli (E 420)
Kirsikka-aromiaine ”ALH”, koodi 801, sisältää sorbitolia, natriumia, propyleeniglykolia,
bentsyylialkoholia
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 pakkauskoot

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

Pakkauskoot: 10 poretablettia
 20 poretablettia

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
12489 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24940

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.10.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.03.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Flavamed 60 mg brustabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En brustablett innehåller 60 mg ambroxolhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

En brustablett innehåller 110,00 mg laktos, 126,5 mg natrium, 29,29 mg sorbitol och 0,78 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Brustablett.

Runda, vita tabletter med en diameter på 18 mm och en skåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Flavamed brustablett är avsett för vuxna och ungdomar över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den vanliga dosen av Flavamed brustabletter är (om läkaren inte har ordinerat en annan dos):

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Vanligen tas ½ Flavamed 60 mg brustabletter 3 gånger dagligen under de första 2–3 dagarna (vilket motsvarar 30 mg ambroxolhydroklorid 3 gånger); därefter tas ½ Flavamed 60 mg brustabletter 2 gånger dagligen (vilket motsvarar 30 mg ambroxolhydroklorid 2 gånger).

Observera:

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Flavamed brustabletter för barn under 12 år har ännu inte fastställts.

Flavamed brustabletter är kontraindicerat för barn under 12 år (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

Flavamed ska tas via munnen.

Brustabletterna löses upp i ett glas vatten efter maten och dricks därefter.

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

Dosering vid njur- och leversjukdomar, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Flavamed Brustabletter ska inte användas om patienten är överkänslig mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Eftersom Flavamed innehåller en stor mängd av den aktiva substansen och säkerheten och effekten av tablettarna för barn under 12 år inte ännu har fastställts, är Flavamed Brustabletter kontraindicerat för barn under 12 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 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 Brustabletter 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 Brustabletter 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 29,29 mg sorbitol per Brustablett.

Detta läkemedel innehåller 126,5 mg natrium per Brustablett, motsvarande 6,33 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 0,78 mg bensylalkohol per Brustablett. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till gravida eller ammande kvinnor eller patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Försiktighet ska iaktas hos histaminintoleranta patienter. Långtidsbehandling ska undvikas hos dessa patienter, eftersom ambroxol påverkar histamins metabolism och kan leda till uppkomst av intoleranssymtom (såsom huvudvärk, rinnande näsa, klåda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt relevanta ofördelaktiga interaktioner med andra läkemedel har rapporterats.

Om Flavamed Brustabletter 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 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 Brustabletter rekommenderas särskilt inte under den första trimestern.

Amning

Ambroxolhydroklorid utsöndras i bröstmjölk. Även om inga biverkningar förväntas hos ammande spädbarn, rekommenderas Flavamed 60 mg Brustabletter 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

Flavamed har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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

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, diarré, smärta i övre delen av magen, magont och muntorrhet
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).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: feber

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 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 ambroxol ökat proportionen av seröst bronkialsekret. 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.

Ambroxol 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.

En positiv effekt på förekomsten av exacerbationer eller lungfunktionen har inte kunnat fastställas på ett otvetydigt sätt hos patienter med KOL.

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 innehåller 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 (råttor, 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

Citronsyra, vattenfri
Natriumvätekarbonat
Natriumkarbonat, vattenfri
Sackarinnatrium
Natriumcyklammat
Natriumklorid
Natriumcitrat
Laktos, vattenfri

Mannitol (E 421)
Sorbitol (E 420)
Körsbarsarom "ALH", kod 801, innehåller sorbitol, natrium, propylenglykol, bensylalkohol
Simetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Flerdosbehållaren ska tillslutas väl. Läkemedlet är ljuskänsligt och fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tubformad flerdosbehållare av aluminium eller polypropen med polyetenlock som innehåller kiseldioxidgel.

Förpackningsstorlekar: 10 brustabletter
 20 brustabletter

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
12489 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24940

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.10.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 23.3.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.03.2021