

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flavamed vaarikas 3 mg/ml suukaudne lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 3 mg ambroksoolvesinikkloriidi.  
5 ml (mõõtelusikatäis) suukaudset lahust sisaldab 15 mg ambroksoolvesinikkloriidi.

INN. *Ambroxolum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

5 ml suukaudset lahust sisaldab 1,75 g sorbitooli ja 5.75 mg bensoehapet.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.  
Selge värvitu kuni kergelt pruunikas vaarikalõhnaline lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Rõga lahtistamine produktiivse kõhaga kulgevate ägedate ja krooniliste bronhopulmonaalsete haiguste korral.

Ravim on näidustatud lastele alates 2 aasta vanusest, noorukitele ja täiskasvanutele.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Flavamed vaarika soovitatavad annused on järgmised.

##### *2...5-aastased lapsed:*

½ mõõtelusikatäit (2,5 ml) suukaudset lahust 3 korda ööpäevas (vastab 22,5 mg ambroksoolvesinikkloriidile ööpäevas).

##### *6...12-aastased lapsed:*

1 mõõtelusikatäis (5 ml) suukaudset lahust 2...3 korda ööpäevas (vastab 30...45 mg ambroksoolvesinikkloriidile ööpäevas).

##### *Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid:*

2 mõõtelusikatäit (2 × 5 ml) 3 korda ööpäevas (vastab 90 mg ambroksoolvesinikkloriidile ööpäevas) esimesel 2...3 päeval, seejärel 2 mõõtelusikatäit (2 × 5 ml) 2 korda ööpäevas (vastab 60 mg ambroksoolvesinikkloriidile ööpäevas).

Märkus.

Täiskasvanutel võib annust vajadusel suurendada kuni 60 mg-ni 2 korda ööpäevas (vastab 120 mg ambroksoolvesinikkloriidile ööpäevas).

Annustamine neeru- ja maksahaiguste korral vt lõik 4.4.

#### *Lapsed*

Kasutamise kohta alla 2-aastastel lastel vt lõik 4.3.

Kasutamise kohta 2...4-aastastel lastel vt lõik 4.4.

#### Manustamisviis ja -kestus

Flavamed vaarikas on suukaudseks manustamiseks.

Flavamed vaarikat tuleb manustada mõõtelusikaga pärast sööki.

Flavamed vaarikat ei tohi arsti vastava korraldusega võtta kauem kui 4...5 päeva.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Flavamed vaarikat ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Seoses ambroksooli manustamisega on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, nagu multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)/toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP). Progresseeruva nahalööbe sümptomite (mõnikord koos villide ja limaskestade haavanditega) olemasolul tuleb ambroksoolravi viivitamatult katkestada ning pöörduda arsti poole.

Flavamed vaarikas soodustab sekreedi teket, seepärast tuleb seda kasutada ettevaatusega bronhomotoorse funktsiooni häirega ja suure sekreedihulgaga seisundite korral (nt harvaesinev primaarne tsiliaarne düskineesia).

Neerufunktsiooni häire või raske maksahaiguse korral tohib Flavamed vaarikat kasutada ainult pärast arstiga nõupidamist.

Nagu teistegi ravimite puhul, kus maksa metabolismile järgneb eritumine neerude kaudu, peab raske neerupuudulikkuse korral arvestama maksas moodustunud ambroksooli metaboliitide kuhjumisega.

See ravim sisaldab 1,75 g sorbitooli ühes 5 ml mõõtelusikatäies. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus ei tohi seda ravimit kasutada/neile ei või seda ravimit anda. Sorbitool võib tekitada ebamugavust seedetraktis ja omab kergelt lahtistavat toimet.

See ravim sisaldab 5,75 mg bensoehapet ühes 5 ml mõõtelusikatäies suukaudses lahuses.

Histamiinile tundlikel patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega. Selliste patsientide pikaajalisest ravist tuleb hoiduda, sest ambroksool mõjutab histamiini metabolismi ja võivad ilmneda talumatuse sümptomid (nt peavalu, vesine nohu, sügelus).

Kuna mukolüütikumid võivad häirida mao limabarjääri, tuleb ambroksooli kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud peptiline haavand.

#### *Lapsed*

2...4-aastastel lastel esinev püsiv või retsidiveeruv köha vajab enne ravi meditsiinilist diagnoosi.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kasutamisel koos teiste ravimitega ei ole teatatud ühestki kliiniliselt olulisest ebasoodsast toimest.

Kui Flavamed vaarikat kasutatakse koos köha pärssivate ravimitega, võib pärsitud köharefleksi tulemusena tekkida ohtlik sekreedi kuhjumine, mistõttu sellise ravimikombinatsiooni kasutamise näidustus tuleb eriti hoolikalt läbi kaaluda.

## 4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Ambroksoolvesinikkloriid läbib platsentaarbarjääri. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule. Ulatuslik kliiniline kogemus kasutamisel pärast 28. rasedusnädalat näitab, et kahjulikud toimed lootele puuduvad. Siiski peab järgima tavalisi raseduse ajal ravimite kasutamise ettevaatusabinõusid. Eriti raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav Flavamed vaarikat kasutada.

### Imetamine

Ambroksoolvesinikkloriid eritub loomade piima. Ehkki rinnapiimatoidul oleval imikul ei ole kõrvaltoimeid oodata, ei soovitata imetavatel emadel Flavamed vaarikat kasutada.

### Fertiilsus

Selle ravimi toime kohta inimese fertiilsusele ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud ambroksooli kahjulikku toimet viljakusele (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad tõendid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamisel võetakse aluseks järgmised esinemissagedused:

Väga sage:	≥ 1/10
Sage:	≥ 1/100 kuni < 1/10
Aeg-ajalt:	≥ 1/1000 kuni < 1/100
Harv:	≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Väga harv:	< 1/10 000
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

### Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt:	palavik.
Harv:	ülitundlikkusreaktsioonid.
Teadmata:	anafülaktilised reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk, angioödem ja sügelus.

### Närvisüsteemi häired

Sage:	düsgeusia (nt maitsetundlikkuse muutus).
-------	--

### Seedetrakti häired ning respiratoorsed, mediastiinumi ja rindkere häired

Sage:	iiveldus, suu ja neelu hüpoesteesia.
Aeg-ajalt:	oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu ja suukuivus.
Teadmata:	kurgu kuivus.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv:	lööve, urtikaaria
Teadmata:	rasked nahareaktsioonid (sh multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalne nekrolüüs ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Senini ei ole inimestel spetsiifilistest üleannustamise sümptomitest teatatud. Juhusliku üleannustamise ja/või ravimi vale kasutamise teatiste järgi on täheldatud sümptomid samad Flavamed vaarika teadaolevate kõrvaltoimetega soovitatavate annuste puhul, mis võivad vajada sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: köha ja külmetuse korral kasutatavad preparaadid, mukolüütilised ained.  
ATC-kood: R05CB06

Asendatud bensüülamiin ambroksool on broomheksiini metaboliit. Ambroksool erineb broomheksiinist selle poolest, et tal puudub metüülgrupp ja tsükloheksüüli ringi on lisandunud hüdroksüülrühm para-transpositsioonis. Kuigi ambroksooli toimemehhanism ei ole veel lõplikult teada, on erinevates uuringutes täheldatud nii mukolüütilist kui ka sekretomotoorset toimet.

Suukaudse manustamise järel saabub ravimi toime keskmiselt 30 minuti jooksul ja püsib 6...12 tundi sõltuvalt üksikannuse suuruselt.

Prekliinilistes uuringutes suurendab ambroksool bronhi seroosse sekreedi hulka. Limatransport suureneb tõenäoliselt viskoossuse vähendamise ja tsiliaarepiteeli aktivatsiooni kaudu.

Ambroksool kutsub esile surfaktandisüsteemi aktivatsiooni, sest toimib otse II tüüpi alveolaarsetele pneumotsüütidele ja *Clara*-rakkudele väikestes hingamisteedes.

Ambroksool soodustab pindaktiivsete ainete moodustumist ning transportimist alveoolidest ja bronhiaalpuust väljapoole nii loote kui ka täiskasvanu kopsudes. Nimetatud toimeid on kinnitanud nii rakukultuuride kui ka *in vivo* uuringud erinevatel liikidel.

Ambroksooli samaaegsel manustamisel suureneb antibiootikumide amoksitsilliini, tsefuroksiimi, erütromütsiini ja doksütsükliini kontsentratsioon rögas ning bronhisekreedis. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole seni selge.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudse manustamise järel imendub ambroksool peaaegu täielikult. Suukaudse manustamise järel on  $T_{max}$  1...3 tundi. Ambroksooli absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel väheneb ligikaudu 1/3 võrra esmase maksapassaaži tõttu. Selle protsessi käigus moodustuvad neerude kaudu eritavad metaboliidid (näiteks dibromoantraliinhape, glükuroniidid). Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 85% (80...90%). Terminaalne plasma poolväärtusaeg on 7...12 tundi. Ambroksooli ja selle metaboliitide poolväärtusaegade summa on ligikaudu 22 tundi.

Ambroksool läbib platsentaarbarjääri ning eritub liikvorisse ja rinnapiima.

Eritumine toimub 90% ulatuses neerude kaudu maksas moodustuvate metaboliitidena. Muutumatu kujul eritub ambroksool vähem kui 10% kogu renaalsest ekskretsioonist.

Suure valkudega seonduvise võime ja suure jaotusruumala, samuti aeglase ümberjaotumise tõttu kudedest verre, ei ole oodata ambroksooli olulist eritumist dialüüsi ega forsseeritud diureesi abil.

Raskete maksahaiguste korral väheneb ambroksooli kliirens 20...40% võrra. Raske neerukahjustuse korral on oodatav ambroksooli metaboliitide kuhjumine.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ambroksoolvesinikkloriidi ägeda toksilisuse indeks on madal. Korduva annustamise uuringutes olid suukaudselt manustatud annused 150 mg/kg/ööpäevas (hiirtel 4 nädalat), 50 mg/kg/ööpäevas (rottidel 52 ja 78 nädalat), 40 mg/kg/ööpäevas (küülikutel 26 nädalat) ja 10 mg/kg/ööpäevas (koertel 52 nädalat) kahjulikku toimet mitteavaldaval tasemel (*NOAEL –non observed adverse event level*).

Mürgistuse sihtorganeid ei tuvastatud. 4-nädalastes intravenoosse ambroksoolvesinikkloriidi toksilisuse uuringutes rottidel (4, 16 ja 64 mg/kg/ööpäevas) ja koertel (45, 90 ja 120 mg/kg/ööpäevas (infusioon 3 t/ööpäevas)) ei näidanud rasket paikset ega süsteemset toksilisust, sealhulgas histopatoloogilist toksilisust. Kõik kõrvaltoimed olid pöörduvad.

Katsetes suukaudsete annustega kuni 3000 mg/kg/ööpäevas rottidel ja kuni 200 mg/kg/ööpäevas küülikutel ei olnud ambroksoolvesinikkloriidi embrüotoksiline ega teratogeenne. Annused kuni 500 mg/kg/ööpäevas ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust. Peri- ja postnataalse arengu uuringus oli *NOAEL* 50 mg/kg/ööpäevas.

Ambroksoolvesinikkloriid oli annuses 500 mg/kg/ööpäevas vähesel määral toksiline emasloomale ja poegadele, mis ilmnes kehakaalu aeglases juurdekasvus ja väiksemas pesakonna suuruses.

*In vitro* (Ames'i ja kromosoomide kõrvalekallete uuring) ja *in vivo* (mikronukleuste test hiirtel) genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud ambroksoolvesinikkloriidil mingit mutageenset toimet.

Kartsinogeensuse uuringutes hiirtel (50, 200 ja 800 mg/kg/ööpäevas) ja rottidel (65, 250 ja 1000 mg/kg/ööpäevas), keda raviti toidulisanditega vastavalt 105 ja 116 nädalat, ei näidanud ambroksoolvesinikkloriid mingit tumorigeenet toimet.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Vedel mittekristalliseeruv sorbitool (E420)

Bensoehape (E210)

Glütserool (85%)

Hüdroksüetüülselluloos

Vaarika lõhna- ja maitseaine

Puhastatud vesi

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Pärast pudeli esmast avamist: 6 kuud.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Sildiga varustatud merevaigukollasest klaasist pudel (III tüüpi klaas) keeratava korgi, pakendi mitteavamist tõendava sulguri ja mõõtelusikaga.

Keeratav kork on valmistatud polüpropüleenist. Värvainena on kasutatud valget värvikontsentraati.

Mõõtelusikas on valmistatud polüpropüleenist, millel on gradueerimisjooned, mis tähistavad 1,25 ml, 2,5 ml ja 5 ml (mõõtelusika ülemine serv).

Pakendi suurused:

1 x 60 ml suukaudset lahust.

1 × 100 ml suukaudset lahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

BERLIN-CHEMIE AG (Menarini Group)  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

816313

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2019