

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lasolvan, 15 mg/5ml siirup

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 ml siirupit (mõõtkorgitâis) sisaldab 15 mg (3 mg/ml) ambroksoolvesinikkloriidi.
INN. *Ambroxolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 5 ml sisaldab 1,2 g sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Siirup

Värvitu, läbipaistev siirup

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Siirup 15 mg/5 ml (5 ml=1 mõõtkorgitâis).

Täiskasvanud ja üle 12-aastased	10 ml 3 korda päevas.
6...12-aastased:	5 ml 2...3 korda päevas.
2...5-aastased:	2,5 ml 3 korda päevas.
Alla 2-aastased :	2,5 ml 2 korda päevas.

Ägedate respiratoorsete näidustuste puhul tuleb arstiga konsulteerida, kui ravi käigus sümptomid ei vähene või halvnevad. Ilma arsti konsultatsioonita ei tohiks ambroksooli kasutada üle 4...5 päeva.

Neeru- ja maksakahjustus

Vt lõik 4.4

Manustamisviis

Lasolvan i võib võtta söögijast olenemata.

Ambroksooli rõga lahtistavale toimele aitab kaasa rohke vedelikutarbimine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Väga harva on teatatud rasketest nahakahjustustest nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs (Lyelli sündroom), mis on olnud ajalises seoses ambroksooli manustamisega. Enamasti on need olnud seoses kaasuva haiguse raskuse või teiste samaaegselt kasutatavate ravimitega v. Lisaks võivad Stevensi-Johnsoni sündroomi või Lyelli sündroomi varajases faasis esineda esmalt mittespetsiifilised gripisarnased prodromaalnähud nagu palavik, valud kehas, nohu, köha ja kurguvalu, mistõttu on võimalik, et alustatakse sümptomaatilist ravi köha ja nohu ravimitega. Seetõttu tuleb naha või limaskestade kahjustuste ilmnemisel otsekohe konsulteerida arstiga ja ettevaatusabinõuna ravi ambroksooliga katkestada.

Neeru- ja/või maksakahjustuse kaasnemisel tohib ambroksooli kasutada ainult pärast arstiga konsulteerimist. Raske neerupuudulikkuse korral võivad kuhjuda maksas moodustunud ambroksooli metaboliidid.

5 ml siirupit sisaldab 1,2 g sorbitooli, mis on maksimaalse soovitusliku ööpäevase annuse (30 ml) kohta 7,4 g sorbitooli. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim võib avaldada ka nõrka lahtistavat toimet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliselt ebasoovitavaid koostoimeid teiste ravimitega koosmanustamisel ei ole registreeritud – vt ka lõik 5.1.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ambroksool läbib platsentaarbarjääri. Mittekliinilised uuringud ei ole näidanud otseselt ega kaudselt kahjulikke toimeid rasedusele, embrüonaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule.

Ulatuslikud kliinilised andmed pärast 28. rasedusnädalat ei ole näidanud mingeid tõendeid lootele kahjulike toimete kohta. Siiski peab järgima tavalisi ettevaatusabinõusid ravimi rasedusaegsel manustamisel. Raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav ambroksooli kasutada, teisel ja kolmandal trimestril kasutada ainult pärast oodatava kasu ja võimaliku ohu põhjalikku hindamist.

Imetamine

Ambroksool eritub rinnapiima. Ehkki rinnapiimatoidul oleva imikul ei ole kõrvaltoimeid oodata, ei soovitata imetavatel emadel Lasolvan'i kasutada.

Fertiilsus

Mittekliinilised uuringud ei viita otsestele ega kaudsetele fertiilsust kahjustavatele toimetele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Turuletulekujärgsete andmete põhjal puuduvad tõendid Lasolvan'i toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Esinemissagedused vastavalt MedDRA konventsioonile:

väga sage	≥ 1/10;
sage	≥ 1/100, < 1/10;
aeg-ajalt	≥ 1/1000, < 1/100;
harv	≥ 1/10 000, < 1/1000;

väga harv < 1/10 000
teadmata ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Närvisüsteemi häired

sage: düsgeusia (nt maitseaistingu muutus)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

sage: neelu hüpesteesia

Seedetrakti häired:

sage: iiveldus, suu limaskestast hüpesteesia
aeg-ajalt: kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, suukuivus, kõhuvalu
teadmata: kurgu kuivus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

harv: lööve, urtikaaria
teadmata: angioödeem, sügelus

Immuunsüsteemi häired:

teadmata: ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid (sh anafülaktiline šokk)

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimesel ei ole tänaseni täheldatud mingeid spetsiifilisi üleannustamise sümptomeid. Juhuslike üleannustamiste ja/või ravi vigade teadete põhinevalt on täheldatud sümptomid samasugused nagu Lasolvan'i soovituslike annuste puhul teada olevad kõrvaltoimed. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMOKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Mukolüütilised ained
ATC-kood: R05CB06

Ambroksool on mukolüütiliste ja sekretolüütiliste omadustega broomheksiini aktiivne metaboliit. Ta soodustab surfaktandi produktsiooni ja stimuleerib tsiliaarset aktiivsust. Seega paraneb mukotsiliaarne kliirens, mida on näidatud kliinilistes farmakoloogilistes uuringutes. Vedeliku sekretsiooni ja mukotsiliaarse kliirensi paranemine hõlbustavad röga väljakõhimist ning kergendavad köha.

KOKga patsientidel kaasnes pikaajalise Lasolvan-raviga (6 kuud) (Lasolvan'i toimeainet aeglaselt vabastavate 75 mg kapslitega) ägenemiste oluline vähenemine, mis ilmnes 2 kuud pärast ravi algust. Lasolvan'i ravirühma patsiendid kaotasid haiguse tõttu tunduvalt vähem tööpäevi ning nad vajasisid antibiootikumravi vähemal päeval. Ravi Lasolvan'i toimeainet aeglaselt vabastavate kapslitega tõi kaasa ka sümptomite (väljakõhimisraskus, köha, düspnoe, auskultuorsed sümptomid) statistiliselt olulise paranemise, võrreldes platseeboga.

In vitro täheldati, et ambroksool vähendab märkimisväärselt tsütokiini vabanemist verest, samuti kudedega seotud mononukleaarsetest ja polümorfonukleaarsetest rakkudest.

Ambroksooliga samaaegsel manustamisel on täheldatud antibiootikumide amoksitsilliini, tsefuroksiimi ja erütromütsiini suuremat kontsentratsiooni bronhiaalsekreedis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ambroksooli toimeainet kohe vabastavate suukaudsete kõikide ravimvormide puhul imendumine on kiire ja peaaegu täielik, olles terapeutilises vahemikus lineaarne annusega. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1...2,5 tunni jooksul.

Jaotumine

Ambroksooli jaotumine verest kudedesse on kiire, kusjuures toimeaine kõige kõrgem kontsentratsioon on tuvastatav kopsudes. Jaotusruumalaks pärast suukaudset manustamist mõõdeti 552 l. Terapeutiliste annuste piires leiti, et seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 90%.

Metabolism ja eliminatsioon

Ligikaudu 30% suukaudselt manustatud annusest elimineeritakse esmasel maksapassaažil. Ambroksool metaboliseeritakse eeskätt maksas glükuroniseerimise ja mõne lõhustamise teel dibroomantraliinhappeks (ligikaudu 10% annusest) ja mõneks vähema tähtsusega metaboliidiks. Uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et CYP3A4 vastutab ambroksooli dibroomantraniilhappeks metaboliseerimise eest.

Suukaudsel manustamisel 3 päeva jooksul on ligikaudu 6% annusest tuvastatav vaba vormina, samas kui ligikaudu 26% annusest on avastatav konjugeeritud kujul uriinis. Ambroksool elimineerub lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 10 tundi. Totaalne kliirens on 660 ml/min ulatuses, kusjuures renaalne kliirens ulatub ligikaudu 83 %-ni totaalsest kliirensist.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel on ambroksooli eliminatsioon vähenenud, mille tulemuseks on ligikaudu 1,3...2 korda kõrgem kontsentratsioon plasmas. Kuna ambroksooli terapeutiline annusevahemik on suur, ei ole vaja annust kohandada.

Muud:

On tuvastatud, et vanus ja sugu ei mõjuta ambroksooli farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral, mistõttu puudub vajadus annustamisrežiimide kohandamiseks.

On avastatud, et toit ei mõjuta ambroksooli biosaadavust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ambroksooli ägeda toksilisuse indeks on väga madal.

Korduvannuse uuringutes näitasid suukaudsed annused 150 mg/kg/ööpäev (hiired, 4 nädalat), 50 mg/kg/ööpäev (rotid, 52 ja 78 nädalat), 40 mg/kg/ööpäev (küülikud, 26 nädalat) ja 10 mg/kg/ööpäev (koerad, 52 nädalat) mittedastatava kahjuliku efekti taset (NOAEL). Sihtorgani toksilisust ei täheldatud.

Neli nädalat kestnud ambroksooli intravenoosse toksilisuse uuringud rottidel (annustega 4, 14 ja 64 mg/kg/ööpäev) ja koertel (annustega 45, 90 ja 120 mg/kg/ööpäevas (3 infusiooni)) ei näidanud raskeid lokaalseid ega süsteemseid toksilisi toimeid, sh histopatoloogiat. Kõik kõrvaltoimed olid pöörduvad.

Ambroksooli suukaudse manustamise uuringud rottidel annustega kuni 3000 mg/kg/ööpäevas ja küülikutel kuni 200 mg/kg/ööpäevas näitasid, et aine ei ole embrüotoksiline ega teratogeenne. Annused kuni 500 mg/kg/ööpäevas ei kahjustanud isaste ega emaste rottide viljastumisvõimet. Peri- ja postnataalse arengu uuringutes oli NOAEL 50 mg/kg/ööpäevas. Keskmise annuse 500 mg/kg/ööpäevas

oli ambroksool nii emasloomadele kui järglastele veidi toksiline, mida näitas kaaluiibe aeglustumine ja pesakonna arvukuse vähenemine.

Genotoksilisuse uuringud *in vitro* (Ames'i ja kromosomaalaberratsiooni test) ja *in vivo* (hiire mikrotooma test) ei näidanud ambroksoolil mingit mutageenset potentsiaali.

Hiirte (annustega 50, 200 ja 800 mg/kg) ja rottidega (annustega 65, 250 ja 1000 mg/kg) läbiviidud kantserogeensuuringutes, kellele manustati ravimit koos toiduga vastavalt 105 ja 116 nädala vältel ei ilmnenud ambroksoolil mingit tumorigeenet potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüetüülselluloos
Sorbitoolilahus
Glütserool 85%
Bensoehape
Atsesulfaamkaalium
Metsmarja aroom
Vanilje aroom
Puhastatud vesi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.
Pärast pudeli esmakordset avamist 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml (3mg/ml) siirupit merevaigukollases klaaspudelis, millel on lastekindel kork. Pakend sisaldab mõõtekorki.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim/Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

091594

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.10.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014