

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Flavamed 6 mg/ml peroralna raztopina

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml peroralne raztopine vsebuje 6 mg ambroksolijevega klorida.

Ena odmerna žlička s 5 ml peroralne raztopine vsebuje 30 mg ambroksolijevega klorida.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena merilna žlička s 5 ml peroralne raztopine vsebuje 1,75 g sorbitola in 5,75 mg benzojske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena tekočina s sadnim vonjem po malinah.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Mukolitično zdravljenje produktivnega kašlja pri akutnih in kroničnih obolenjih bronhijev in pljuč.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### Odmerjanje

Za zdravilo Flavamed je priporočljivo naslednje odmerjanje:

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

Prva 2 do 3 dni se jemlje 1 merilna žlička s po 5 ml zdravila Flavamed 3-krat dnevno (kar ustreza 90 mg ambroksolijevega klorida/dan), nato pa 1 merilna žlička s po 5 ml zdravila Flavamed 2-krat dnevno (kar ustreza 60 mg ambroksolijevega klorida/dan).

Opomba:

Odmerek se lahko poveča do 60 mg ambroksolijevega klorida dvakrat dnevno (kar ustreza 120 mg ambroksolijevega klorida/dan), če je potrebno.

##### ***Pediatrična populacija***

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Flavamed pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani.

##### *Način uporabe in trajanje zdravljenja*

Zdravilo Flavamed je namenjeno za peroralno uporabo.

Zdravilo Flavamed je treba vzeti po obroku s pomočjo merilne žličke.

Zdravila Flavamed naj bolnik ne jemlje dlje kot 4 - 5 dni, razen, če zdravnik svetuje drugače.

Za odmerjanje pri obolenjih jeter in ledvic glejte poglavje 4.4.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila Flavamed se ne sme jemati pri znani preobčutljivosti za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Poročali so, da so z dajanjem ambroksola povezane hude kožne reakcije, kot so multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP). Če so prisotni simptomi ali znaki progresivnega kožnega izpuščaja (včasih povezan z mehurji ali lezijami na sluznici), je treba takoj prekiniti zdravljenje z ambroksolom in se posvetovati z zdravnikom.

Zaradi možnega kopičenja izločkov je treba zdravilo Flavamed uporabljati previdno pri motenem delovanju bronhomotorike in pri velikih količinah izločkov (na primer pri redkem sindromu negibljivih migetalk).

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali hudim obolenjem jeter lahko jemljejo zdravilo Flavamed samo po posvetu z zdravnikom.

Kot pri vseh zdravilih, ki se presnavljajo v jetrih in izločajo skozi ledvice, lahko v primeru hude ledvične insuficience pričakujemo kopičenje presnovkov ambroksola, ki nastajajo v jetrih. Ker lahko mukolitiki poškodujejo sluznično pregrado v želodcu, je treba pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli peptično razjedo, ambroksol uporabljati previdno.

To zdravilo vsebuje 1,75 g sorbitola v eni merilni žlički s 5 ml peroralne raztopine. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. Sorbitol lahko povzroča nelagodje v prebavilih in ima blag odvajalni učinek.

Ena merilna žlička s 5 ml peroralne raztopine vsebuje 5,75 mg benzojske kisline.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s histaminsko intoleranco. Pri teh bolnikih se je treba izogniti dolgotrajnemu zdravljenju, ker ambroksol vpliva na presnovo histamina in lahko povzroči simptome intolerance (npr. glavobol, izcedek iz nosu, srbenje).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

O klinično pomembnih škodljivih interakcijah z drugimi zdravili niso poročali.

Pri sočasni uporabi zdravila Flavamed skupaj z antitusiki lahko pride do nevarnega kopičenja izločkov zaradi zmanjšanega refleksa kašlja, kar pomeni, da je treba indikacijo za zdravljenje s tako kombinacijo zdravil še posebej skrbno preveriti.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Ambroksolijev klorid prehaja skozi posteljico. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, ebrionalni/fetalni razvoj, porod ali razvoj po rojstvu.

Obsežne klinične izkušnje z jemanjem zdravila po 28. tednu nosečnosti niso pokazale nobenih škodljivih učinkov na plod. Kljub temu je treba upoštevati običajne varnostne ukrepe v zvezi z uporabo zdravil med nosečnostjo. Zdravila Flavamed zlasti v prvem tromesečju nosečnosti ne priporočamo.

#### Dojenje

Ambroksolijev klorid prehaja v mleko. Čeprav neugodnih učinkov na dojenčke ni pričakovati, se zdravilo Flavamed doječim materam ne priporoča.

#### Plodnost

Študije na živalih ne kažejo motenj v plodnosti pri odmerku višjem od terapevtskega (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji**

Zdravilo Flavamed nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Kot temelj za ovrednotenje neželenih stranskih učinkov so uporabljene naslednje pogostnosti pojavljanja:

Zelo pogosto:  $\geq 1/10$

Pogosto:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Občasno:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$

Redko:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$

Zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

#### Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivostne reakcije

Neznana pogostnost: anafilaktične reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom, angioedemom in pruritusom

#### Bolezni živčevja:

Pogosti: disgevizija (npr. spremenjen okus)

#### Bolezni prebavil in bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: navzea, oralna in faringealna hipestezija

Občasno: bruhanje, diareja, dispepsija, bolečine v trebuhu in suha usta

Neznana pogostnost: suho grlo

#### Bolezni kože in podkožja

Redki: izpuščaj, urtikarija,

Neznana pogostnost: hude kožne reakcije (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo)

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasno: vročina

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Do danes niso poročali o posebnih simptomih prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Simptomi, opisani v poročilih o nenamernem prevelikem odmerjanju in ali/napačnem zdravljenju, so v skladu z znanimi neželenimi učinki priporočenih odmerkov ambroksolijevega klorida in lahko potrebujejo simptomatsko zdravljenje.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada; mukolitiki  
Oznaka ATC: R05CB06

Ambroksol, substituiran benzilamin, je presnovek bromheksina. Od bromheksina se razlikuje po tem, da nima metilne skupine, in po tem, da je na *para-trans* položaju cikloheksilnega obroča uvedena hidroksilna skupina. Čeprav mehanizem njegovega delovanja še ni popolnoma pojasnjen, pa so v različnih raziskavah ugotovili sekretolitične in sekretomotorične učinke.

V povprečju se po peroralnem dajanju delovanje začne po 30 minutah in se ohranja 6 do 12 ur, odvisno od velikosti enkratnega odmerka.

V predkliničnih raziskavah povečuje delež seroznega izločka iz bronhijev. Domnevajo, da odstranjevanje sluzi pospešuje zmanjšanje viskoznosti in aktivacija migetalčnega epitelija.

Ambroksol spodbuja aktivacijo površinsko aktivnega sistema surfaktanta, s tem da deluje neposredno na pnevmocite tipa II v alveolah in na Clara celice na področju malih dihalnih poti.

Pospešuje nastajanje in odstranjevanje površinsko aktivnih snovi na območju alveolov in bronhijev v pljučih zarodkov in odraslih. Te učinke so dokazali na celičnih kulturah in *in vivo* pri različnih vrstah.

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo niso nedvoumno dokazali ugodnega učinka na pogostnost poslabšanja pljučne funkcije.

#### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Ambroksol se po peroralnem dajanju praktično v celoti absorbira. Vrednost  $t_{maks.}$  po peroralnem dajanju je 1 do 3 ure. Absolutna biološka uporabnost pri peroralnem dajanju je zaradi vpliva prvega prehoda skozi jetra zmanjšana za približno eno tretjino. Pri tem procesu se tvorijo presnovki (kot so dibromo antranilna kislina, glukuronidi), ki se izločajo skozi ledvice. Vežava na beljakovine v plazmi znaša približno 85% (80 do 90%). Končni razpolovni čas v plazmi znaša 7 do 12 ur. Plazemski razpolovni čas zmesi ambroksola in njegovih presnovkov znaša približno 22 ur.

Ambroksol prehaja skozi placento, prehaja pa tudi v cerebrospinalno tekočino in mleko.

V 90% deležu se izloča skozi ledvice v obliki presnovkov, ki nastajajo v jetrih. Skozi ledvice se izloči manj kot 10% ambroksola v nespremenjeni obliki.

Zaradi obsežne vezave na beljakovine in velikega porazdelitvenega volumna, kot tudi zaradi počasnega ponovnega porazdeljevanja iz tkiva v kri, ni mogoče pričakovati, da bi se ambroksol v večjem obsegu lahko odstranil z dializo ali z izzvano diurezo.

Očistek ambroksola se pri hudih jetrnih obolenjih zmanjša za 20% do 40%. Pri močno zmanjšanem delovanju ledvic je treba pričakovati kopičenje presnovkov ambroksola.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ambroksolijev klorid ima nizek indeks za akutno toksičnost. Študije toksičnosti pri ponavljajočih peroralnih odmerkih so pokazale raven brez opaženega škodljivega učinka (NOEL) 150 mg/kg/dan (miš, 4 tedne), 50 mg/kg/dan (podgana, 52 in 78 tednov), 40 mg/kg/dan (kunec, 26 tedni) in 10 mg/kg/dan (psi, 52 tedni). Ciljni organi toksičnosti niso bili zaznani. Štiri tedne trajajoča študija toksičnosti intravenskih odmerkov ambroksolijevega klorida na podganah (4, 16 in 64 mg/kg/dan) in psih (45, 90 in 120 mg/kg/dan (infuzija 3 h/dan)) ni pokazala resnejših in sistemskih toksičnosti, prav tako ni pokazala histopatologije. Vsi neželeni učinki so bili reverzibilni.

Študije ambroksolijevega klorida na podganah in kuncih niso pokazale embriotoksičnosti ali teratogenosti pri peroralnih odmerkih do 3000 mg/kg oziroma 200 mg/kg. Odmerki do 500 mg/kg niso vplivali na plodnost podganjih samcev in samic. V študiji pre- in postnatalnega razvoja je bila NOAEL 50 mg/kg/dan.

V odmerku 500 mg/kg/dan je bil ambroksolijev klorid rahlo toksičen za mladiče in breje samice, to se je kazalo v zaostajanju telesne mase in zmanjšanju velikosti legla mladičev.

*In vitro* (Amesov test in test aberacije kromosomov) in *in vivo* (mikronukleusni test na miših) študije genotoksičnosti niso razkrile nobenih mutagenih potencialov ambroksolijevega klorida. Ambroksolijev klorid ni pokazal tumorogenega potenciala v študijah kancerogenosti na miših (50, 200 in 800 mg/kg/dan) in podganah (65, 250 in 1000 mg/kg/dan), ki so jim dajali dietno mešanico 105 oziroma 116 tednov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

70-odstotni tekoči sorbitol (nekristalizirajoči) (E420)  
benzojska kislina (E210)  
85-odstotni glicerol  
hidroksietilceluloza  
aroma maline  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.  
Po prvem odprtju steklenice: 6 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Narava in vsebina ovojnine**

Steklenica iz temnega stekla (steklo tipa III) z nalepko, navojno zaporko in merilno žličko.

Navojna zaporka je narejena iz polipropilena. Barvni koncentrat belo služi kot barvilo.  
Merilna žlička je narejena iz polipropilena.  
Velikost pakiranja: 1 × 100 ml peroralne raztopine

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BERLIN-CHEMIE AG  
Glienicker Weg 125  
D-12489 Berlin  
Nemčija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/02170/001

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28.7.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 12.12.2016

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15.07.2020