

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Flavamed 3 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 3 mg ambroksolijevega klorida.

Ena merilna žlička s 5 ml peroralne raztopine vsebuje 15 mg ambroksolijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

5 ml odmerka 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 rjava raztopina s sadnim vonjem po malinah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mukolitično zdravljenje produktivnega kašlja pri akutnih ali kroničnih boleznih bronhijev in pljuč.

Flavamed je indiciran za otroke od dveh let naprej, mladostnike in odrasle.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni so naslednji odmerki zdravila Flavamed:

Otroci od 2 do 5 let:

Pol merilne žličke (do oznake ½) s po 2,5 ml peroralne raztopine 3-krat dnevno (kar ustreza 22,5 mg ambroksolijevega klorida/dan).

Otroci od 6 do 12 let:

1 merilna žlička s po 5 ml peroralne raztopine 2- do 3-krat dnevno (kar ustreza 30 do 45 mg ambroksolijevega klorida/dan).

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

Praviloma se jemlje prva 2 do 3 dni 2 merilni žlički s po 5 ml peroralne raztopine 3-krat dnevno (kar ustreza 90 mg ambroksolijevega klorida/dan), nato 2 merilni žlički po 5 ml peroralne raztopine 2-krat dnevno (kar ustreza 60 mg ambroksolijevega klorida/dan).

Opomba:

Pri odraslih se lahko po potrebi dnevni odmerek poveča na 60 mg ambroksolijevega klorida 2-krat dnevno (kar ustreza 120 mg ambroksolijevega klorida/dan).

Za odmerjanje pri boleznih jeter in ledvic glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Glejte poglavje 4.3 za uporabo zdravila pri otrocih, mlajših od dveh let.

Glejte poglavje 4.4 za uporabo pri otrocih med 2. in 4. letom.

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.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Flavamed se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od dveh let.

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).

V primeru okvarjenega delovanja ledvic ali hude hepatopatije se lahko zdravilo Flavamed uporablja le po posvetu z zdravnikom. Kot pri vseh zdravilih, ki se presnavljajo v jetrih in nato izločajo skozi ledvice, je pri hudi ledvični insuficienci mogoče pričakovati kopičenje presnovkov ambroksola, ki se tvorijo v jetrih.

To zdravilo vsebuje sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati zdravila Flavamed.

Ena merilna žlička s 5 ml peroralne raztopine vsebuje 1,75 g sorbitola.

Bolniki z 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.

Pri bolnikih s histaminsko intoleranco, je potrebna previdnost. Pri teh bolnikih se je potrebno izogibati dolgotrajnemu zdravljenju, saj ambroksol vpliva na presnovo histamina, kar lahko vodi do simptomov intolerance (npr. glavobol, izcedek iz nosu, srbenje).

Ker lahko mukolitiki poškodujejo sluznično pregrado v želodcu, je treba pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli peptično razjedo, ambroksol uporabljati previdno.

Pediatrična populacija:

Trdovraten ali ponavljajoč se kašelj pri otrocih med 2. in 4. letom zahteva pred zdravljenjem medicinsko diagnozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O klinično pomembnih neugodnih 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 placento. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali razvoj po rojstvu. Obsežne klinične izkušnje po 28. tednu nosečnosti ne kažejo škodljivih učinkov na plod. Kljub temu je treba ob uporabi zdravila med nosečnostjo upoštevati splošne previdnostne ukrepe. Še posebej v prvem trimesečju se uporaba zdravila Flavamed ne priporoča.

Dojenje

Ambroksolijev klorid se izloča v materino mleko. Čeprav neugodnih učinkov na dojenčke ni pričakovati, se uporaba zdravila Flavamed pri doječih materah ne priporoča.

Plodnost

Ni zadostnih podatkov o vplivu ambroksola na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih niso pokazale učinkov ambroksola na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dokazov, o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, ni. Študij o vplivu na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

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

Zelo pogosti:	≥ 1/10
Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki:	< 1/10.000
Neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Bolezni imunskega sistema

Občasni:	zvišana telesna temperatura
Redki:	preobčutljivostne reakcije
Neznana:	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
Občasni:	bruhanje, diareja, dispepsija, bolečine v trebuhu in suha usta
Neznana:	suho grlo

Bolezni kože in podkožja

Redki:	izpuščaj, urtikarija,
--------	-----------------------

Zelo redki: hude kožne reakcije (vključno z multififormnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom/toksično epidermalno nekrolizo in akutno generalizirano eksantematozno pustulozo)

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 današnjega dne niso poročali o specifičnih simptomih prevelikega odmerjanja.

Na podlagi poročil o nenamernem prevelikem odmerjanju in/ali napakah pri zdravljenju so opaženi simptomi v skladu z znanimi neželenimi učinki pri priporočenem odmerku zdravila Flavamed in lahko zahtevajo 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 mukolitične 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 se odstranjevanje sluzi pospešuje preko zmanjšanja viskoznosti in aktivacije migetalčnega epitelija.

Ambroksol spodbuja aktivacijo 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.

Po uporabi ambroksola, se poveča koncentracija antibiotikov amoksicilina, cefuroksima, eritromicina in doksiciklina v sputumu in v bronhialni sekreciji. Do danes ni bilo mogoče sklepati o klinični pomembnosti teh izsledkov.

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 ambroksola 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. Vezava 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 boleznih zmanjša za 20% do 40%. Pri močno poslabšanem delovanju ledvic je treba pričakovati kopičenje presnovkov ambroksola.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ambroksolijev klorid ima nizek indeks akutne toksičnosti. Pri študijah s ponavljajočimi odmerki so bili peroralni odmerki, pri katerih niso opazili neželenih učinkov (NOAEL-no observed adverse effect level), sledeči: 150 mg/kg/dan (miš, 4 tedne), 50 mg/kg/dan (podgana, 52 in 78 tednov), 40 mg/kg/dan (kunec, 26 tednov) in 10 mg/kg/dan (pes, 52 tednov). Odkrili niso nobenih tarčnih organov za toksičnost. 4-tedenski študiji toksičnosti z intravenskim ambroksolijevim kloridom pri podganah (4,16 in 64 mg/kg/dan) in psih (45, 90 in 120 mg/kg/dan (infundiranje 3 ure/dan)) nista pokazali hude lokalne in sistemske toksičnosti, vključno s histopatologijo. Vsi neželeni učinki so bili reverzibilni.

Ambroksolijev klorid ni bil embriotoksičen niti teratogen pri peroralnih odmerkih do 3000 mg/kg/dan pri podganah in do 200 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 500 mg/kg/dan niso vplivali na plodnost podganjih samcev in samic. NOAEL pri študiji perinatalnega in postnatalnega razvoja je bil 50 mg/kg/dan.

Pri odmerku 500 mg/kg/dan je bil ambroksolijev klorid rahlo toksičen za samice in mladiče, kar se je pokazalo z zaostajanjem pri telesnem razvoju in zmanjšano velikostjo legla.

Genotoksične študije *in vitro* (Amesov test in test kromosomskih aberacij) in *in vivo* (mišji mikronukleusni test) niso pokazale mutagenega potenciala ambroksolijevega klorida.

Pri študijah karcinogenosti ambroksolijev klorid ni pokazal tumorigenega potenciala pri miših, ki so prejemale prehranski dodatek 105 tednov (50, 200 in 800 mg/kg/dan) in podganah, ki so prejemale prehranski dodatek 116 tednov (65, 250 in 1000 mg/kg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tekoči (nekrystalizirajoči) sorbitol (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 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica jantarjeve barve (steklo tipa III) z navojno, varno zaporko in merilno žličko. Navojna zaporka je narejena iz polipropilena. Barvni koncentrat belo služi kot barvilo. Merilna žlička je narejena iz polipropilena in ima oznake za odmerjanje 1,25 ml, 2,5 ml ter 5 ml (rob žličke).

Velikosti pakiranja:
1 x 60 ml peroralne raztopine
1 x 100 ml peroralne raztopine

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

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

H/13/00616/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 11. 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 5. 4. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 9. 2018