

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Flavamed 15 mg/5 ml oralna otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: ambroksolklorid

1 ml oralne otopine sadrži 3 mg ambroksolklorida.

Jedna odmjerna žlica s 5 ml oralne otopine sadrži 15 mg ambroksolklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna odmjerna žlica s 5 ml oralne otopine sadrži 1,75 g sorbitola (E 420) i 5,75 mg benzoatne kiseline (E 210) – vidjeti dio 4.4.

Aroma maline u ovom lijeku sadrži propilenglikol (E 1520) – vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna do blago smečkasta tekućina s voćnim mirisom maline.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Sekretolitičko liječenje akutnih i kroničnih bronhopulmonalnih bolesti povezanih s oštećenim mehanizmom stvaranja i prijenosa sluzi.

Flavamed 15 mg/5 ml oralna otopina indiciran je kod djece starije od 2 godine, adolescenata i odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučuje se sljedeće doziranje oralne otopine Flavameda 15 mg/5ml:

##### Djeca od 2 do 5 godina:

Polu odmjerne žlice s 2,5 ml oralne otopine Flavameda 15 mg/5 ml uzima se 3 puta dnevno (što odgovara 22,5 mg ambroksolklorida na dan).

##### Djeca od 6 do 12 godina:

Jedna odmjerna žlica s 5 ml oralne otopine Flavameda 15 mg/5 ml uzima se 2 - 3 puta dnevno (što odgovara 30 - 45 mg ambroksolklorida na dan).

##### Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina:

U pravilu se uzimaju 2 odmjerne žlice s 5 ml oralne otopine Flavameda 15 mg/5 ml, 3 puta dnevno (što odgovara 90 mg ambroksolklorida na dan) tijekom prva dva do tri dana, a zatim dvije odmjerne žlice s 5 ml oralne otopine Flavameda 15 mg/5 ml, 2 puta dnevno (što odgovara 60 mg ambroksolklorida dnevno).

#### Napomena:

Samo uz liječničku preporuku, ako je potrebno, u odraslih se doza može povisiti na 60 mg ambroksolklorida dvaput dnevno (što odgovara količini od 120 mg ambroksolklorida dnevno).

Vidjeti dio 4.4. za doziranje kod bolesti bubrega i jetre.

#### *Pedijatrijska populacija*

Vidjeti dio 4.3 za primjenu kod djece mlađe od 2 godine.

#### Način i trajanje primjene

Flavamed 15 mg/5 ml oralna otopina je za peroralnu primjenu.

Flavamed 15 mg/5 ml uzima se nakon obroka, s odmjernom žlicom.

Flavamed 15 mg/5 ml ne smije se uzimati dulje od 4 - 5 dana bez savjetovanja s liječnikom.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Flavamed 15 mg/5 ml oralna otopina ne smije se koristiti kod djece mlađe od 2 godine.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prijavljene su teške kožne reakcije poput polimorfnog eritema, Steven-Johnsonovog sindroma (SJS)/toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) povezane s primjenom ambroksolklorida. Ako su prisutni simptomi ili znakovi progresivnog kožnog osipa (ponekad povezanog s nastankom mjehurića ili oštećenjima sluznice), potrebno je odmah prekinuti liječenje ambroksolkloridom i potražiti medicinsku pomoć.

Zbog mogućeg nagomilavanja sekreta, Flavamed 15 mg/5 ml oralnu otopinu potrebno je koristiti uz oprez kod poremećene funkcije motorike bronha i kod velikih količina sekreta (npr. kod rijetkog sindroma primarne cilijarne diskinezije).

Kod oštećene funkcije bubrega ili teške hepatopatije Flavamed 15 mg/5 ml oralna otopina smije se koristiti samo nakon savjetovanja s liječnikom. Kao i kod svih lijekova koji se metaboliziraju u jetri a zatim eliminiraju putem bubrega, kod teške insuficijencije bubrega može se očekivati nakupljanje metabolita ambroksola nastalih u jetri.

Potreban je oprez u bolesnika koji ne podnose histamin. Valja izbjegavati dugotrajnu terapiju kod takvih bolesnika, s obzirom na to da ambroksol utječe na metabolizam histamina i može prouzročiti simptome nepodnošenja (npr. glavobolju, curenje iz nosa, svrbež).

Kako mukolitici mogu poremetiti barijeru želučane sluznice, ambroksol se mora pažljivo koristiti u bolesnika s peptičkim ulkusom u anamnezi.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

**Flavamed 15 mg/5 ml oralna otopina sadrži sorbitol (E 420), benzoatnu kiselinu (E 210) i aromu maline (koja sadrži propilenglikol E 1520).**

- Ovaj lijek sadrži 1,75 g sorbitola u svakoj odmjernoj žlici s 5 ml oralne otopine, što odgovara 0,35 g sorbitola/1 ml. Dnevna doza ovog lijeka od 2,5 ml (pola odmjerne žlice) 3 puta dnevno primjenjena djetetu u dobi od 2 godine tjelesne težine 9,2 kg odgovara 0,285 g sorbitola/kg tjelesne težine. Dnevna doza ovog lijeka od 5 ml (jedna odmjerena žlica) 3 puta dnevno primjenjena djetetu u dobi od 6 godina tjelesne težine 13,5 kg odgovara 0,388 g sorbitola/kg tjelesne težine. Dnevna doza ovog lijeka od 10 ml (2 odmjerne žlice) 3 puta dnevno primijenjena adolescentima starijima od 12 godina tjelesne težine 28 kg odgovara 0,375 g sorbitola/kg tjelesne težine. Dnevna doza ovog lijeka od 10 ml (2 odmjerne žlice) 3 puta dnevno odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg odgovara 0,15 g sorbitola/kg tjelesne težine.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze, ne bi trebali uzimati ili primiti ovaj lijek. Sorbitol može uzrokovati nelagodu u probavnom sustavu i blagi laksativni učinak.

- Ovaj lijek sadrži 5,75 mg benzoatne kiseline u svakoj odmjerne žlici s 5 ml oralne otopine, što odgovara 1,15 mg benzoatne kiseline/1 ml. Dnevna doza ovog lijeka od 2,5 ml (pola odmjerne žlice) 3 puta dnevno primijenjena djetetu u dobi od 2 godine, tjelesne težine 9,2 kg odgovara 0,938 mg benzoatne kiseline/kg tjelesne težine. Dnevna doza ovog lijeka od 5 ml (jedna odmjerne žlice) 3 puta dnevno primijenjena djetetu u dobi od 6 godina tjelesne težine 13,5 kg odgovara 1,277 mg benzoatne kiseline/kg tjelesne težine. Dnevna doza ovog lijeka od 10 ml (2 odmjerne žlice) 3 puta dnevno primijenjena adolescentima starijima od 12 godina tjelesne težine 28 kg odgovara 1,232 mg benzoatne kiseline/kg tjelesne težine. Dnevna doza ovog lijeka od 10 ml (2 odmjerne žlice) 3 puta dnevno odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg odgovara 0,493 mg benzoatne kiseline/kg tjelesne težine.
- Ovaj lijek sadrži propilenglikol E 1520 u tragovima.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod kombinirane primjene Flavamed 15 mg/5 ml oralne otopine i antitusika, zbog smanjenog refleksa kašlja, može doći do opasnog nagomilavanja sekreta, pa se posebno pažljivo mora razmotriti indikacija za ovu vrstu kombiniranog liječenja.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ambroksolklorid prolazi kroz placentarnu membranu. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Opsežno kliničko iskustvo nakon 28. tjedna trudnoće nije pružilo dokaze štetnih učinaka na fetus. Međutim, potrebno je primijeniti uobičajene mjere opreza prilikom primjene lijekova u trudnoći. Posebice tijekom prvog tromjesečja, primjena Flavamed 15 mg/ 5 ml se ne preporučuje.

##### Dojenje

Ambroksolklorid se izlučuje u majčino mlijeko. Iako se ne očekuju nepovoljni učinci na dojenčad, Flavamed 15 mg/ 5 ml oralnu otopinu ne preporučuje se primjenjivati kod dojlja.

##### Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke ambroksola na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dokaza o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Nuspojave su razvrstane prema sljedećoj učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: reakcije preosjetljivosti

Nepoznato: anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok, angioedem i pruritus

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: disgeuzija (npr. poremećaj okusa)

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, oralna hipoestezija

Manje često: povraćanje, proljev, dispepsija, bolovi u trbuhu, suha usta

Vrlo rijetko: sijaloreja

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Često: faringealna hipoestezija

Nepoznato: suhoća ždrijela i dispneja (kao simptom reakcije preosjetljivosti)

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: osip, urtikarija

Nepoznato: teške kožne nuspojave (uključujući polimorfni eritem, Steven-Johnsonov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu).

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Manje često: vrućica, reakcije na mukoznoj membrani

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9. Predoziranje**

Do sada nisu zabilježeni specifični simptomi predoziranja kod ljudi. Primijećeni simptomi iz prijave slučajnog predoziranja i/ili medikacijskih pogrešaka u skladu su s poznatim nuspojavama Flavamed 15 mg/ 5 ml oralne otopine koje se mogu pojaviti kod preporučenih doza, te mogu zahtijevati simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje kašlja i prehlade, mukolitici  
ATK oznaka: R05CB06

Ambroksol, supstituirani benzilamin, metabolit je bromheksina. Od bromheksina se razlikuje nepostojanjem metilne skupine i uvođenjem hidroksilne skupine u *para-trans* poziciju cikloheksilnog prstena. Iako njegov mehanizam djelovanja još nije u potpunosti razjašnjen, u različitim ispitivanjima utvrđeno je njegovo sekretolitičko i sekretomotorno djelovanje.

U prosjeku, djelovanje obično počinje 30 minuta nakon peroralne primjene i traje 6 - 12 sati, ovisno o jačini pojedinačne doze.

U nekliničkim studijama se pokazalo da ambroksolklorid, povećava seroznu komponentu bronhalnog sekreta. Također povećava proizvodnju surfaktanta tako što djeluje izravno na tip 2 pneumocita u alveolama i Clara-stanicama u malim dišnim putevima te stimulira aktivnost cilijarnog epitela. Ovakvo djelovanje rezultira smanjenom viskoznošću i poboljšanim mukocilijarnim klirensom. Poboljšanje mukocilijarnog klirensa pokazano je u kliničkim studijama farmakologije.

Povećana proizvodnja seroznog sekreta i pojačani mukocilijarni klirens olakšavaju iskašljavanje i kašalj.

Lokalni anestetski učinak ambroksolklorida primijećen je na modelu oka kunića, te do njega vjerojatno dolazi zbog svojstva blokade natrijevih kanala lijeka. *In-vitro* testovi su pokazali da lijek blokira klonirane neuronske natrijeve kanale regulirane naponom; vezanje je bilo reverzibilno te ovisno o koncentraciji.

Otkriveno je da ambroksolklorid ima protuupalna svojstva *in vitro*. U *in-vitro* testovima, značajno je smanjio oslobađanje citokina iz mononuklearnih i polimorfonuklearnih stanica iz cirkulacije i onih vezanih za tkiva.

Nakon primjene ambroksolklorida, koncentracije antibiotika (amoksicilina, cefuroksima, eritromicina i doksiciklina) u sputumu i bronhalnom sekretu su povećane. Klinička važnost navedenog do sada nije još ustanovljena.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija:

Apsorpcija ambroksolklorida iz oralnog doziranja s brzim oslobađanjem je brza i potpuna te linearna s dozom u terapijskom rasponu. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u unutar 1 – 2,5 sata nakon primjene oblika doziranja s trenutnim oslobađanjem.

Apsolutna bioraspoloživost nakon primjene tablete od 30 mg je 79%.

### Distribucija:

Distribucija ambroksolklorida iz krvi u tkiva je brza i izražena, s najvišim otkrivenim koncentracijama djelatne tvari nađenim u plućima. Procijenjeni volumen distribucije nakon oralne primjene je 552 litre. Vezanje na proteine plazme u terapijskom rasponu je oko 90%.

### Metabolizam i eliminacija:

Oko 30% oralno primijenjene doze se eliminira putem metabolizma prvog prolaska kroz jetru.

Ambroksolklorid se prvenstveno metabolizira u jetri putem konjugacije glukuronida i segmentiranja u dibromoantranilnu kiselinu (potonje odgovara za oko 10% doze). Studije na mikrosomima ljudske jetre pokazale su da je CYP3A4 odgovoran za metabolizam ambroksolklorida u dibromoantranilnu kiselinu.

Unutar 3 dana nakon oralne primjene oko 6% doze se eliminira u nepromijenjenom obliku, a oko 26% u konjugiranom obliku u urinu.

Terminalno poluvrijeme eliminacije ambroksolklorida iznosi približno 10 h. Ukupni klirens je oko 660 ml/min s bubrežnim klirensom od približno 8 % od te količine. Utvrđeno je da količina doze izlučena urinom nakon 5 dana predstavlja oko 83% ukupne doze (radioaktivnost).

### Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika:

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, eliminacija ambroksolklorida je smanjena, što rezultira s oko 1,3- do 2 puta većim povećanjem razine lijeka u plazmi. S obzirom na visoki terapijski indeks lijeka, prilagodba doze nije potrebna.

Farmakokinetika ambroksolklorida nije modificirana u klinički značajnoj mjeri niti u vezi s dobi ni spolom. Stoga nije potrebna prilagodba preporučenog doziranja.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ambroksolklorid ima nizak indeks akutne toksičnosti.

U studijama toksičnosti ponovljenih doza, u oralnim dozama od 150 mg/kg/dan (miš, 4 tjedna), 50 mg/kg/dan (štakor, 52 i 78 tjedana), 40 mg/kg/dan (kunić, 26 tjedana) i 10 mg/kg/dan (pas, 52 tjedna) nisu opažene nuspojave (NOAEL). Nisu identificirani toksični učinci ciljnih organa.

Intravenske studije toksičnosti s ambroksolkloridom u trajanju od četiri tjedna provedene na štakorima (4, 16 i 64 mg/kg/dan) te na psima (45, 90 i 120 mg/kg/dan (infuzije primijenjene 3 sata dnevno)) nisu pokazale tešku lokalnu i sistemsku toksičnost uključujući histopatologiju. Svi štetni učinci bili su reverzibilni.

Ambroksolklorid nije se pokazao niti embriotoksičnim ni teratogenim prilikom studija s oralnim dozama do 3000 mg/kg/dan na štakorima te do 200 mg/kg/dan na kunićima. Plodnost mužjaka i ženki štakora nije bila narušena nakon doziranja do 500 mg/kg/dan. NOAEL u studiji na peri- i postnatalnom razvoju bila je 50 mg/kg/dan.

Doza od 500 mg/kg/dan ambroksolklorida bila je blago toksična za ženke i mladunčad, što se očitovalo u usporenom rastu tjelesne težine i smanjenju veličine legla.

Ispitivanja genotoksičnosti *in vitro* (Ames-test i test aberacije kromosoma) i *in vivo* (mikronukleus test na miševima) nisu pokazala mutageni potencijal ambroksolklorida.

Nije primijećen tumorogeni potencijal kada je ambroksolklorid primjenjivan kao prehrambeni dodatak u studijama kancerogenosti na miševima (50, 200 i 800 mg/kg/dan) tijekom 105 tjedana i štakorima (65, 250 i 1000 mg/kg/dan) tijekom 116 tjedana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

sorbitol, tekući, nekristalizirajući (E 420)  
benzoatna kiselina (E 210)  
glicerol, 85 postotni (E 422)  
hidroksietilceluloza  
aroma maline (sadrži propilenglikol E 1520)  
voda, pročišćena

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine; nakon otvaranja bočice: 6 mjeseci

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

100 ml oralne otopine u smeđoj staklenoj boci (staklo vrste III) s navojnim zatvaračem i odmjernom žlicom.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Horvatova 80/A  
10020 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-354990705

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. lipanj 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. ožujka 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

18. svibanj 2023.