

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Flavamed 30 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 30 mg ambroksolklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 40 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

Bijele, okrugle, dvoplošne tablete s kosim rubom i urezom na jednoj strani, promjera približno 7 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Flavamed 30 mg tablete indicirane su kod odraslih, adolescenata i djece iznad 6 godina starosti.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca od 6 do 12 godina starosti:

U pravilu se uzima ½ tablete 2 - 3 puta dnevno (što odgovara količini od 2 - 3 puta po 15 mg ambroksolklorida dnevno).

Odrasli i adolescenti iznad 12 godina starosti:

U pravilu se uzima 1 tableta 3 puta dnevno tijekom prva 2 - 3 dana (što odgovara količini od 3 puta po 30 mg ambroksolklorida dnevno); nakon toga, uzima se 1 tableta dvaput dnevno (što odgovara količini od dvaput po 30 mg ambroksolklorida dnevno).

Način primjene

Flavamed tablete uzimaju se peroralno.

Tablete je poželjno progutati cijele nakon obroka uz dovoljno tekućine (npr. voda, čaj ili voćni sok).

Napomena:

Samo uz liječničku preporuku, ako je potrebno, u odraslih se doza može povisiti do 2 tablete (60 mg) dvaput dnevno (što odgovara količini od 120 mg ambroksolklorida dnevno).

Flavamed 30 mg tablete ne smiju se uzimati dulje od 4 - 5 dana bez savjetovanja s liječnikom.

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

4.3. Kontraindikacije

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

Zbog visokog sadržaja djelatne tvari, Flavamed 30 mg tablete nisu pogodne za djecu mlađu od 6 godina.

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.

Kod bolesnika s oštećenom sekretomotoričkom aktivnosti ili oštećenim mehanizmom čišćenja sekreta (npr. kod rijetkog sindroma primarne cilijarne diskinezije), Flavamed 30 mg tablete moraju se primjenjivati s oprezom i pod nadzorom liječnika, zbog mogućeg rizika od nakupljanja sekreta.

Kod oštećene funkcije bubrega ili teške hepatopatije, Flavamed 30 mg tablete mogu 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.

Treba biti pažljiv kod 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 narušiti barijeru želučane sluznice, ambroksol se mora pažljivo koristiti kod bolesnika s peptičkim ulkusom u anamnezi.

Ovaj lijek sadrži 40 mg laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena Flavamed 30 mg tableta i antitusika može dovesti do (opasnog) nakupljanja sekreta kao rezultata smanjenog refleksa kašljanja u bolesnika s postojećim respiratornim bolestima koje su udružene sa hipersekrecijom sluzi, poput cistične fibroze ili bronhiektazija.

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 trudnoće, primjena Flavameda se ne preporučuje.

Dojenje

Ambroksolklorid se izlučuje u majčino mlijeko. Iako se ne očekuju nepovoljni učinci na dojenčad, Flavamed se ne preporučuje primjenjivati kod dojilja.

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 navedene prema organskim sustavima (prema MedDRA-i).

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. promjena osjeta okusa)

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, oralna hipoestezija

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

Vrlo rijetko: sijaloreja

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

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, Stevens-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

Dosad nisu zabilježeni specifični simptomi predoziranja kod ljudi. Primijećeni simptomi iz prijave slučajnog predoziranja i/ili medikacijskih pogrešaka u skladu su s poznatim nuspojavama Flavameda koje se mogu pojaviti kod preporučene doze, a mogu zahtijevati simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi 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 položaj cikloheksilnog prstena. Iako tek treba u potpunosti razjasniti njegov mehanizam djelovanja, u različitim ispitivanjima su utvrđeni njegovi sekretolitički i sekretomotorički učinci.

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 bioraspodivnost ambroksola nakon peroralne primjene je 79%.

Distribucija

Distribucija ambroksolklorida iz krvi u tkiva je brza i izražena, s najviše otkrivenim koncentracijama djelatne tvari nađenim u plućima. Procijenjeni volumen distribucije nakon oralne primjene je 552 litre.

Vezanje za proteine plazme je oko 90%.

Biotransformacija 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 ambroksklorida iznosi približno 10 h. Ukupni klirens je oko 660 ml/min s bubrežnim klirensom od približno 83% 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 ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza najviše doze koje ne izazivaju štetne učinke (NOAEL) bile su peroralne doze 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 ustanovljeni toksični učinci ciljnih organa. Ispitivanja toksičnosti intravenskog ambroksolklorida u trajanju od četiri tjedna na štakorima (4,16 i 64 mg/kg/dan) i psima (45, 90 i 120 mg/kg/dan (3 sata infuzije na dan)) nisu pokazala tešku lokalnu i sistemsku toksičnost uključujući i histopatologiju. Svi štetni učinci su bili reverzibilni.

Ambroksolklorid nije bio embriotoksičan niti teratogen pri ispitivanju peroralnih doza do 3000 mg/kg/dan na štakorima odnosno do 200 mg/kg/dan na kunićima. Nije bilo utjecaja na fertilitet mužjaka i ženki štakora kod doza do 500 mg/kg/dan. NOAEL je u ispitivanjima perinatalnog i postnatalnog razvoja bio 50 mg/kg/dan. Ambroksolklorid u dozi od 500 mg/kg/dan bio je blago toksičan za ženku i mladunčad, što su pokazali usporeni rast tjelesne težine i smanjena veličina legla.

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

Ispitivanja kancerogenosti na miševima (50, 200 i 800 mg/kg/dan) i štakorima (65, 250 i 1000 mg/kg/dan) nisu pokazala tumorogeni potencijal ambroksolklorida kada je primjenjivan kao prehrambeni dodatak tijekom 105 odnosno 116 tjedana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
celuloza, prah
karmelozanatrij, umrežena
povidon K 30
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blisteri.

Veličine pakiranja:

10 tableta

20 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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 ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-893602098

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. ožujak 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. rujan 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. prosinca 2023.