

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Flavamed forte 60 mg šumeće tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna šumeća tableta sadrži 60 mg ambroksolklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna šumeća tableta sadrži 110,00 mg laktoze, 126,5 mg natrija, 29,29 mg sorbitola i 0,78 mg benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta

Okrugle, bijele tablete s urezom na jednoj strani.

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 forte 60 mg šumeće tablete su indicirane u odraslih i adolescenata iznad 12 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ako nije drukčije propisano, preporučuje se sljedeće doziranje Flavamed forte 60 mg šumećih tableta:

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina:

U pravilu se uzima po ½ Flavamed forte 60 mg šumeće tablete 3 puta dnevno tijekom prva dva do tri dana (što odgovara količini od 3 puta po 30 mg ambroksolklorida); nakon toga uzima se ½ Flavamed forte 60 mg šumeće tablete dvaput dnevno (što odgovara količini od dvaput po 30 mg ambroksolklorida).

Napomena:

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Flavamed forte 60 mg šumećih tableta u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene.

Flavamed forte 60 mg šumeće tablete su kontraindicirane u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Flavamed forte 60 mg šumeće tablete uzimaju se peroralno.

Nakon obroka se šumeće tablete otope u čaši vode, nakon čega se otopina popije.

Flavamed forte 60 mg šumeće tablete ne treba 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 i zbog činjenice da još nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost Flavamed forte 60 mg šumećih tableta kod djece mlađe od 12 godina, Flavamed forte 60 mg šumeće tablete su kontraindicirane kod djece mlađe od 12 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.

Zbog mogućeg nagomilavanja sekreta, Flavamed forte 60 mg šumeće tablete treba 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 forte 60 mg šumeće 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 poremetiti barijeru želučane sluznice, ambroksol se mora pažljivo koristiti kod bolesnika s peptičkim ulkusom u anamnezi.

Ovaj lijek sadrži 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 29,29 mg sorbitola u jednoj šumećoj tableti.

Ovaj lijek sadrži 126,5 mg natrija po šumećoj tableti, što odgovara 6,33% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 0,78 mg benzilnog alkohola u jednoj šumećoj tableti. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kod kombinirane primjene Flavamed forte 60 mg šumećih tableta 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 forte 60 mg šumećih tableta se ne preporučuje.

Dojenje

Ambroksolklorid se izlučuje u majčino mlijeko. Iako se ne očekuju nepovoljni učinci na dojenčad, Flavamed forte 60 mg šumeće tablete ne preporučuje se primijenjivati 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 učinku ambroksola na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena.

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. promjena osjeta 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 sredoprsja

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

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 preporučenih doza, a 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 tek treba u potpunosti razjasniti njegov mehanizam djelovanja, 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. Vežanje 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

citratna kiselina, bezvodna
natrijev hidrogenkarbonat
natrijev karbonat, bezvodni
saharinnatrij
natrijev ciklamat
natrijev klorid
natrijev citrat
laktoza, bezvodna
manitol (E 421)
sorbitol (E 420)
Okus trešnje sadrži sorbitol, natrij, propilenglikol, benzilni alkohol.
simetikon

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Držati višedozni spremnik čvrsto zatvorenim radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Višedozni spremnik oblika tube, izrađen od polipropilena s polietilenskim zatvaračem koji sadrži sredstvo za sušenje.

Veličina pakiranja: 10 šumećih tableta.

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-060305871

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. travanj 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07. prosinca 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.04.2021.