

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

FLAVAMED

30 mg, tablete

Aktivna supstanca: ambroksol hidrohlorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 30 mg ambroksol hidrohlorida.

Pomoćni sastojci sa poznatim učinkom: Svaka tableta sadrži 40 mg laktoze monohidrat.

Za listu svih pomoćnih sastojaka, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele, okrugle, biplanarne tablete sa ukošenim ivicama, i razdjelnom crtom sa jedne strane.

Tableta može biti podijeljena na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sekretolitička terapija kod akutnih i hroničnih bronhopulmonarnih oboljenja povezanih s oštećenim mehanizmom stvaranja i prenosu sluzi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

Djeca od 6 do 12 godina starosti

Uobičajena doza je ½ tablete 2-3 puta dnevno (što odgovara količini od 15 mg ambroksol hidrohlorida 2-3 puta dnevno).

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Po pravilu se uzima po 1 tableta 3 puta dnevno u toku prva 2-3 dana (što odgovara količini od 30 mg ambroksol hidrohlorida 3 puta dnevno). Liječenje se zatim nastavlja s 1 tabletom 2 puta dnevno (što odgovara količini od 30 mg ambroksol hidrohlorida dva puta dnevno).

Ukoliko je potrebno, kod odraslih se doza može povećati na 2 tablete 2 puta dnevno (što odgovara količini od 120 mg ambroksol hidrohlorida dnevno).

Po uputi ljekara, upotreba u principu nije ograničena. U uputstvu za upotrebu pažnja pacijenata se skreće na činjenicu da se tablete Flavamed ne smiju uzimati dulje od 4 - 5 dana bez savjeta ljekara.

Način primjene

Flavamed tablete uzimaju se oralno.

Tablete se uzimaju uz ili nakon obroka, s dovoljno tečnosti (npr. voda, čaj ili sok)..

4.3 Kontraindikacije

Flavamed se ne smije koristiti u slučaju poznate preosjetljivosti na ambroksol hidrohlorid ili neki od pomoćnih sastojaka navedenih u dijelu 6.1.

Usljed visokog sadržaja aktivne supstance, Flavamed nije pogodan za primjenu kod djece do 6 godina starosti. Flavamed forte 30 mg/5 ml i Flavamed sirup 15 mg/5 ml su dostupni za djecu ispod 6 godina starosti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Zabilježeni su slučajevi teških reakcija na koži poput polimorfnog eritema, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) povezane s primjenom ambroksol hidroklorida. Ako su prisutni simptomi ili znakovi progresivnog kožnog osipa (ponekad povezanog s nastankom mjehurića ili oštećenjima sluznice), potrebno je odmah prekinuti liječenje ambroksol hidromom i potražiti medicinsku pomoć.

Zbog mogućeg rizika od nagomilavanja sekreta, Flavamed treba uzimati uz oprez i pod nadzorom ljekara kod bolesnika sa oštećenom sekretomotoričkom aktivnosti ili oštećenim mehanizmom čišćenja sekreta (npr. kod rijetkog sindroma primarne cilijarne diskinezije).

Flavamed ne smiju primjenjivati bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom ili teškim oboljenjem jetre, osim uz preporuku ljekara. Uz ambroksol, kao i uz svaku aktivnu uspijancu koja se metabolizira u jetri, a zatim eliminira putem bubrega, kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega može se očekivati akumulacija metabolita nastalih u jetri.

Ovaj lijek sadrži 40 mg laktoze u jednoj tableti (što odgovara 160 mg maksimalno preporučene dnevne doze). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktoze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek..

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena Flavameda i antitusika može dovesti do opasnog nakupljanja sekreta kao rezultat oštećenog refleksa kašlja. Stoga se ova kombinacija primjenjuje samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ambroksol hidroklorid prolazi kroz placentalnu membranu. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Opsežno kliničko iskustvo nakon 28. sedmice trudnoće nije pružilo dokaze štetnih učinaka na fetus. Međutim, potrebno je primijeniti uobičajene mjere opreza prilikom primjene lijekova u trudnoći. Primjena Flavameda se posebno ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Ambroksol se izlučuje u majčino mlijeko. Ne preporučuje se primjena lijeka Flavamed kod dojilja.

Plodnost

Pretklinička ispitivanja ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nema dokaza da Flavamed na bilo koji način utiče na sposobnost upravljanja vozilima odnosno rada na strojevima. Do sada nije bilo ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima odnosno rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava ocjenjuje se na osnovu sljedećih kategorija učestalosti:

Vrlo česte ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)

Nepoznata učestalost (na osnovu raspoloživih podataka ne može se izvršiti procjena).

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetko: reakcije preosetljivosti

Nepoznata učestalost: anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok, angioedem, i pruritus

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: osip, urtikarija

Nepoznata učestalost: teške neželjene reakcije na koži (uključujući polimorfni eritem, Stevens-Johnson-ov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generalizovanu egzantematoznu

pustulozu)

Gastrointestinalni poremećaji

Često: mučnina
Manje često: povraćanje, proljev, dispepsija, bolovi u abdomenu
Vrlo rijetko: sijaloreja

Respiratorni, torokalni i medijastinalni poremećaji

Nepoznata učestalost: dispneja (kao simptom reakcije preosjetljivosti)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: povišena tjelesna temperatura, reakcije na mukoznoj membrani

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Do sada nisu zabilježeni specifični simptomi predoziranja. Na osnovu izvještaja o slučajnom predoziranju odnosno pogrešnom uzimanju lijeka može se zaključiti da zabilježeni simptomi odgovaraju poznatim nuspojavama ambroksol hidrohlorida pri preporučenim dozama, te da može biti potrebna simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Mukolitici
ATC kod: R05CB06

Ambroksol hidrohlorid, substituirani benzilamin, predstavlja metabolit bromheksina. Od bromheksina se razlikuje po odsustvu jedne metilne grupe i po uvedenoj hidroksilnoj grupi na para-trans poziciji cikloheksilnog prstena.

U kliničkim farmakološkim studijama pokazalo se da je poboljšani mukocilijarni klirens.

U sklopu nekliničkih istraživanja utvrđeno je da ambroksol hidrohlorid, aktivna supstanca Flavameda, povećava seroznu komponentu bronhijalnog sekreta. Također povećava proizvodnju surfaktanta tako što djeluje izravno na tip 2 pneumocite u alveolama i Clara-stanicama u malim dišnim putevima, te stimulira aktivnost cilijarnog epitela. Ovakvo djelovanje rezultira redukcijom viskoznosti 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.

U dugotrajnoj primjeni (6 mjeseci) ambroksol hidrohlorida (ambroksol hidrohlorid kapsule sa produženim oslobađanjem 75 mg) kod bolesnika s KOPB-om nakon dva mjeseca terapije došlo je do značajnog smanjenja iskašljavanja. Bolesnici u skupini na ambroksol hidrohloridu izgubili su značajno manje dana tijekom bolesti te su imali manji broj dana u kojima su trebali liječenje antibioticima. U usporedbi s placebo, u liječenju ambroksol hidrohlorid kapsulama s produženim oslobađanjem također je došlo statistički značajnog poboljšanja simptoma povezanih s problemima u iskašljavanju, kašlju i dispneji te auskultacijskih znakova.

Lokalno anestetско djelovanje ambroksol hidrohlorida primjećeno je na modelu oka kunića, te do njega

vjerovatno dolazi zbog svojstva blokade natrijevih kanala. *In-vitro* testovi su pokazali da lijek blokira klonirane neuronske nartijeve kanale regulirane naponom; vezanje je bilo reverzibilno te ovisno o koncentraciji.

Otkriveno je da ambroksol hidrohlorid 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.

Kliničke studije na bolesnicima s upalom grla pokazale su da ambroksol hidrohlorid značajno smanjuje faringealnu bol i crvenilo.

Navedena farmakološka svojstva odgovaraju sekundarnim zapažanjima studija kliničke efikasnosti da inhalirani ambroksol omogućuje brzo ublažavanje boli kada se primjenjuje u liječenju poremećaja gornjeg disajnog sistema.

Nakon primjene ambroksol hidrohlorida, koncentracije antibiotika (amoksicilina, cefuroksima, eritromicina i oksiciklina) u sputumu i bronhalnom sekretu su povećane.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija ambroksol hidrohlorida je brza i potpuna, te linearna s dozom u terapijskom rasponu. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se unutar 1 - 2,5 sata nakon primjene.

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

Distribucija

Distribucija ambroksol hidrohlorida iz krvi i tkiva je brza i izražena, s najvišim otkrivenim koncentracijama aktivne supstance nađenim u plućima. Procjenjeni volumen distribucije nakon oralne primjene je 552 l. Vezivanje na proteine plazme u terapijskom rasponu je oko 90%.

Metabolizam i eliminacija

Oko 30% oralno primjenjene doze se eliminira putem metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Ambroksol hidrohlorid se prvenstveno metabolizira u jetri putem konjugacije glukuronida i segmentiranja u dibromoantranilnu kiselinu (odgovara za 10% doze). Studije na mikrosomima ljudske jetre pokazale su da je CYP3A4 odgovoran za metabolizam ambroksol hlorida u dibromoantranilnu kiselinu.

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

Terminalno poluvrijeme eliminacije ambroksol hlorida iznosi približno 10h. Ukupni klirens je oko 660 ml/min s bubrežnim klirensom približno 8 % od te količine. Nakon 5 dana, prema procjeni, 83% totalne doze se izluči putem urina.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre, eliminacija ambroksol hlorida 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 ambroksol hidrohlorida nije modificirana u klinički značajnoj mjeri niti u vezi s dobi ni spolom. Stoga nije potrebna prilagodba preporučenog doziranja.

Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost ambroksol hidrohlorida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ambroksol hidrohlorid ima nizak indeks akutne toksičnosti.

Oralna primjena: U sklopu studija toksičnosti sa ponovljenim dozama na štakorima (52 i 78 sedmica), zečevima (26 sedmica), miševima (4 sedmice) i psima (52 sedmice) nije prepoznata toksičnost niti jednog ciljnog organa. Razina pri kojoj nisu opažene nuspojave (NOAEL) bila je 50 mg/kg/dan na štakorima, 40 mg/kg/dan na zečevima, 150 mg/kg/dan na miševima i 10 mg/kg/dan na psima.

Intravenska primjena: studije toksičnosti u trajanju 4 sedmice koje su uključivale histopatološku ocjenu

provedene su na štakorima uz doze od 4, 14 i 64 mg/kg/dan (infundirane 3 sata dnevno) te na psima uz doze od 45, 90 i 120 mg/kg/dan (infundirane 3 sata dnevno). Ove studije nisu otkrile tešku lokalnu ili sistemsku toksičnost; sve nuspojave bile su reverzibilne.

Ambroksol hidrohlorid nije bio ni embriotoksičan ni teratogen prilikom testiranja oralnih doza do 3000 mg/kg/dan na štakorima i do 200 mg/kg/dan na zečevima. Nije bilo uticaja na plodnost mužjaka i ženki štakora pri dnevnim dozama do 1500 mg/kg/dan.

Vrijednost NOAEL u sklopu pere- i postnatalne studije razvoja iznosila je 50 mg/kg/dan.

Pri dnevnim dozama od 500 mg/kg ambroksol hidrohlorid je bio blago toksičan za ženke i mladunčad, što se manifestovalo slabijim povećanjem tjelesne težine i manjim okotom.

Studije genotoksičnosti *in vitro* (Ames test i test za aberacije hromosoma) i *in vivo* (mikronukleus test na mišivima) nisu pokazale nikakav mutageni potencijal ambroksol hidrohlorida.

Ambroksol hidrohlorid nije pokazao bilo kakav tumorogeni potencijal u okviru studija kancerogenosti kada je primjenjivan kao prehrambeni dodatak na miševima (50, 200 i 800 mg/kg/dan) i štakorima (65, 250 i 1000 mg/kg/dan) u periodu od 105 odnosno 116 sedmica.

6. FARMACEUTSKA SVOJSTVA

6.1 Lista pomoćnih sastojaka

Laktoza monohidrat
Kukuruzni skrob
Celuloza u prahu
Kroskarmeloza natrijum
Povidon K 30
Magnezijum stearat

6.2 Nekompatibilnosti

Nema podataka.

6.3 Rok trajanja

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Blister pakovanje od providnog krutog PVC filma i čvrste alumijumske folije.
Veličina pakovanja: 20 tableta

6.6 Upute za upotrebu i rukovane i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Odlaganje neiskorištenih lijekova ili otpadnih materijala treba vršiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.5 Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez ljeakarskog recepta.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

PROIZVOĐAČ (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Berlin-Chemie AG (Menarini group)
Glienicke Weg 125, Berlin, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Berlin-Chemie AG (Menarini group)

Glienicker Weg 125, Berlin, Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie/Menarini BH d.o.o.

Hasana Brkića 2/II, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-9811/19 od 02.06.2020. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Juni, 2020. godine