

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Flavamed forte perorálny roztok
6 mg/1 ml

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálneho roztoku obsahuje 6 mg ambroxólium-chloridu.
5 ml perorálneho roztoku (1 odmerná lyžička) obsahuje 30 mg ambroxólium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna odmerná lyžička s 5 ml perorálneho roztoku obsahuje 1,75 g sorbitolu a 5,75 mg kyseliny benzoovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.
Číra bezfarebná až svetložltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mukolytická liečba produktívneho kašľa, ktorý sprevádza akútne a chronické bronchopulmonálne ochorenia.

Flavamed forte perorálny roztok je indikovaný deťom od dvoch rokov, dospievajúcim a dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Deti od 2 do 5 rokov

1/4 odmernej lyžičky zodpovedá 1,25 ml perorálneho roztoku 3x denne (zodpovedá 22,5 mg ambroxólium-chloridu/deň).

Deti od 6 do 12 rokov

1/2 odmernej lyžičky zodpovedá 2,5 ml perorálneho roztoku 2 – 3x denne (zodpovedá 30 – 45 mg ambroxólium-chloridu/deň).

Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov

1 odmerná lyžička obsahujúca 5 ml perorálneho roztoku sa užíva 3x denne (zodpovedá 90 mg ambroxólium-chloridu/deň) počas prvých 2 až 3 dní, potom 1 odmerná lyžička obsahujúca 5 ml perorálneho roztoku sa užíva 2x denne (zodpovedá 60 mg ambroxólium-chloridu/deň).

Poznámka:

Pre dospelých, podľa potreby sa dávka môže zvýšiť na 60 mg ambroxólium-chloridu dvakrát denne (zodpovedá 120 mg ambroxólium-chloridu/deň), ak je to potrebné.

Pediatrická populácia

Pozri časť 4.3 pre užívanie u detí mladších ako 2 roky.

Spôsob a dĺžka podávania

Flavamed forte perorálny roztok sa užíva po jedle pomocou odmernej lyžičky.

Flavamed forte perorálny roztok sa nemá užívať dlhšie ako 4 – 5 dní bez odporúčania lekára.

Dávkovanie pri ochoreniach obličiek a pečene – pozri časť 4.4.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Flavamed forte perorálny roztok sa nesmie používať u detí do dvoch rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hlásené boli závažné kožné reakcie, ako je multiformný erytém, Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), súvisiace s podávaním ambroxólium-chloridu. Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy progresívnej kožnej vyrážky (niekedy spojené s pľuzgiermi alebo sliznicovými léziami), liečba ambroxólium-chloridom sa má okamžite prerušiť a má sa vyhľadať lekárska pomoc.

Kvôli možnej zvýšenej sekrécii sa má Flavamed forte perorálny roztok užívať s opatrnosťou pri narušenej bronchomotorickej funkcii a pri značnom množstve sekrétu (napr. pri zriedkavom syndróme nepohyblivých riasiniek).

V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo ťažkého ochorenia pečene, môže sa Flavamed forte perorálny roztok užívať iba po konzultácii s lekárom.

Tak ako pri všetkých liekoch s hepatálnou metabolizáciou a následnou renálnou elimináciou, môže byť pri ťažkej renálnej insuficiencii zvýšená akumulácia metabolitov ambroxolu, vytváraných v pečeni.

Tento liek obsahuje 1,75 g sorbitolu v jednej odmernej lyžičke s 5 ml perorálneho roztoku. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Sorbitol môže spôsobiť tráviace ťažkosti a môže mať mierny preháňací účinok.

Tento liek obsahuje 5,75 mg kyseliny benzoovej v jednej odmernej lyžičke s 5 ml perorálneho roztoku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri kombinovanom užívaní Flavamed forte perorálny roztok a antitusík môže vzniknúť nebezpečenstvo nahromadenia hlienov v dôsledku útlmu reflexu kašľa u pacientov s existujúcimi respiračnými ochoreniami, ktoré sú sprevádzané nadmernou sekréciou hlienu, ako je cystická fibróza alebo bronchiektázia.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ambroxólium-chlorid prechádza placentárnou bariérou. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé vplyvy na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, priebeh pôrodu alebo postnatálny vývoj.

Rozsiahle klinické pozorovania po 28. týždni gravidity nepreukázali žiadne škodlivé účinky na plod. Napriek tomu sa musia dodržiavať bežné opatrenia týkajúce sa užívania liekov v gravidite.

Predovšetkým počas prvého trimestra sa neodporúča užívať Flavamed forte perorálny roztok.

Dojčenie

Ambroxólium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. Flavamed forte perorálny roztok sa dojčiacim matkám neodporúča.

Fertilita

Predklinické štúdie nepreukázali škodlivé účinky ambroxolu s ohľadom na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Flavamed forte perorálny roztok nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje neboli vykonané.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa hodnotia na základe frekvencie ich výskytu nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé: reakcie z precitlivenosti

Neznáme: anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, angioedém a pruritus

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Zriedkavé: vyrážka, urtikária

Neznáme: závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy)

Poruchy nervového systému:

Časté: dysgeúzia (zmena chuti)

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nauzea, hypoestézia úst

Menej časté: vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha a sucho v ústach

Zriedkavé: sucho v hrdle

Veľmi zriedkavé: ptyalizmus

Poruchy dýchacej sústavy, mediastína a hrudníka

Časté: hypoestézia hltanu

Neznáme: dyspnoe (ako symptóm reakcie z precitlivenosti)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: horúčka, slizničná reakcia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Doteraz neboli hlásené žiadne špecifické príznaky predávkovania u ľudí.

Na základe hlásení náhodného predávkovania a/alebo chýb v liečbe boli pozorované príznaky predávkovania zhodné so známymi nežiaducimi účinkami Flavamedu šumivé tablety, ktoré sa vyskytli pri odporúčaných dávkach a môžu si vyžadovať symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitusiká a lieky proti nachladnutiu, mukolytiká,
ATC kód: R05CB06

Ambroxol, substituovaný benzylamín, je metabolitom bromhexínu. Od bromhexínu sa odlišuje chýbaním metylovej skupiny a zavedením hydroxylovej skupiny v para-trans polohe cyklohexylového kruhu. Hoci mechanizmus jeho účinku nie je dosiaľ dostatočne objasnený, jeho sekrétohytické a sekrétohytické účinky boli preukázané v rôznych sledovaniach.

K nástupu účinku dochádza v priemere po 30 minútach od perorálneho podania lieku a účinok pretrváva počas 6 – 12 hodín, v závislosti od veľkosti jednotlivej dávky. V predklinických štúdiách bolo možné preukázať, že ambroxolium-chlorid, účinná látka lieku Flavamed forte perorálny roztok, zvyšuje podiel seróznej bronchiálnej sekrécie. Ambroxolium-chlorid navyše zvyšuje produkciu povrchovo aktívnej látky priamym pôsobením na pneumocyty typu II alveol a bunky Clara v oblasti malých dýchacích ciest a stimuluje aktivitu riasinkového epitelu. Výsledkom týchto účinkov je znížená viskozita hlienu a zlepšený transport (mukociliárny klírens). Zlepšený mukociliárny klírens bolo možné dokázať v klinických farmakologických štúdiách.

Zvýšené vylučovanie sekrécie s nízkou viskozitou a zlepšenie mukociliárneho klírnsu podporuje vykašliavanie a uľahčuje vykašliavanie.

Lokálny anestetický účinok ambroxolium-chloridu sa skúmal na oku kráľika, a pravdepodobne súvisí so schopnosťou blokovať sodíkové kanály. *In vitro* sa preukázalo, že ambroxolium-chlorid blokuje hyperpolarizované klonované neurónové napäťovo riadené sodíkové kanály; väzba bola reverzibilná a závislá od koncentrácie.

In vitro sa zdá, že ambroxolium-chlorid má protizápalový účinok. Zistilo sa, že uvoľňovanie cytokínov z krvných mononukleárných a polymorfonukleárných buniek, ale aj z mononukleárných a polymorfonukleárných buniek viazaných na tkanivo, je *in vitro* významne znížené ambroxolium-chloridom.

Po použití ambroxolu sú zvýšené koncentrácie antibiotík amoxicilínu, cefuroxímu, erytromycínu a doxycyklínu v spúte a bronchiálnom sekréte. K dnešnému dňu nebolo možné jednoznačne stanoviť klinickú relevanciu.

Antivírusové vlastnosti v štúdiách *in vitro* a na zvieracích modeloch:

V štúdiách *in vitro* na ľudských tracheálnych epiteliálnych bunkách sa pozorovalo zníženie replikácie rinovírusu (RV14).

Na myšom modeli dýchacích ciest sa pri predbežnej liečbe ambroxolom pozorovalo zníženie replikácie vírusu chrípky A. Doteraz nebolo možné z toho odhadnúť klinický význam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ambroxol sa po perorálnom podaní absorbuje takmer úplne. Hodnota t_{max} po perorálnom podaní je 1 – 3 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť ambroxolu po perorálnom podaní sa znižuje približne o 1/3 počas prvého prechodu pečeňou. Vznikajú metabolity, ktoré sa eliminujú obličkami (napr. dibromantranilová kyselina, glukuronidy). Na plazmatické proteíny sa viaže približne 85 % ambroxolu (80 – 90 %). Terminálna fáza biologického polčasu v plazme je 7 – 12 hodín. Plazmatický polčas ambroxolu a jeho metabolitov je približne 22 hodín.

Ambroxol prechádza placentárnou bariérou a prestupuje do cerebrospinálnej tekutiny, vylučuje sa do materského mlieka.

Eliminuje sa v 90 % obličkami vo forme metabolitov, ktoré vznikli v pečeni.

Menej ako 10 % podaného ambroxolu sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme.

Keďže ambroxol sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny a má veľký distribučný objem ako aj pomalú redistribúciu z tkanív do krvi, dialýzou alebo vynútenou diurézou nemožno očakávať vyššiu elimináciu ambroxolu.

Pri závažných hepatálnych ochoreniach sa znižuje klírens ambroxolu o 20 – 40 %. V prípade závažnej renálnej dysfunkcie treba počítať s akumuláciou metabolitov ambroxolu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ambroxólium-chlorid má nízky index akútnej toxicity. V štúdiách s opakovaným podávaním dávok, pri perorálnych dávkach 150 mg/kg/deň (myš, 4 týždne), 50 mg/kg/deň (potkan 52 a 78 týždňov), 40 mg/kg/deň (zajac, 26 týždňov) a 10 mg/kg/deň (pes, 52 týždňov), neboli pozorované žiadne vedľajšie účinky (NOAEL, no observed adverse effect levels). Neboli zistené žiadne toxikologické cieľové orgány. 4-týždňové štúdie intravenózne toxicity s ambroxólium-chloridom u potkanov (4, 16 a 64 mg/kg/deň) a u psov (45, 90 and 120 mg/kg/deň (infúzia 3h/deň)) nepreukázali závažnú lokálnu a systémovú toxicitu, vrátane histopatológie. Všetky nežiaduce účinky boli reverzibilné.

Keď bol ambroxólium-chlorid testovaný pri perorálnych dávkach až do 3000 mg/kg/deň u potkanov a až do 200 mg/kg/deň u zajacov, nebol ani embryotoxický, ani teratogénny. Fertilita samčích a samičích potkanov nebola ovplyvnená až do dávok 500 mg/kg/deň. Žiadny vedľajší účinok nebol pozorovaný v štúdiu peri- a post-natálneho vývoja pri dávke 50 mg/kg/deň. Pri dávke 500 mg/kg/deň bol ambroxólium-chlorid mierne toxický u samíc a mláďat, čo sa prejavilo zníženým prírastkom telesnej hmotnosti a zníženým počtom mláďat.

Štúdie genotoxicity *in vitro* (Amesov test a test chromozómovej aberácie) a *in vivo* (mikronukleárny test na myšiach) neodhalili žiadny mutagénny potenciál ambroxólium-chloridu. Ambroxólium-chlorid nevykazoval žiadny tumorogénny potenciál v štúdiách karcinogenity u myší (50, 200 a 800 mg/kg/deň) a potkanov (65, 250 and 1000 mg/kg/deň), keď im bola pridávaná prímes do potravy počas 105 a 116 týždňov.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Riziko vplyvu ambroxolu na životné prostredie nemožno vylúčiť z dôvodu nedostatku údajov o environmentálnej toxicite.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sorbitol (E 420) roztok (nekryštalizujúci) (Ph.Eur.)
kyselina benzoová (E 210)
glycerol (E 422) 85 %
hydroxyetylcelulóza

malinová príchuť (obsahuje olej valeriány, etyl-acetát, etyl-butykrát, p-hydroxyfenylbutanón, alfa-ionón, beta-ionón, izoamylacetát, izoamylbutyrát, ružový olej a 1,2-propylénglykol (E 1520))
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení fľašky: 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z tmavého skla (sklo typu III) so skrutkovacím uzáverom a odmernou lyžičkou.

Skrutkovací uzáver je vyrobený z polypropylénu.

Biely farebný koncentrát slúži ako farbivo.

Odmerná (dávkovacia) lyžička je vyrobená z polypropylénu s označením dávok na 1,25 ml, 2,5 ml a 5 ml (ryhy na lyžičke).

Veľkosť balenia: 1 x 100 ml perorálneho roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

52/0410/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. septembra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Máj 2026