

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flavamed max, 30 mg/5 ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 6 mg ambroksolu chlorowodorku.

Jedna łyżka miarowa, tzn. 5 ml roztworu doustnego zawiera 30 mg ambroksolu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna łyżka miarowa roztworu doustnego o objętości 5 ml zawiera 1,75 g sorbitolu i 5,75 mg kwasu benzoesowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie mukolityczne mokrego kaszlu związanego z ostrymi lub przewlekłymi chorobami oskrzeli i płuc.

Flavamed max jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 2 lat, młodzieży i dorosłych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jeżeli nie zalecono inaczej, zalecane są następujące dawki produktu Flavamed max:

Dzieci w wieku od 2 do 5 lat:

¼ łyżki miarowej, tzn. 1,25 ml roztworu doustnego 3 razy na dobę (co odpowiada 22,5 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

½ łyżki miarowej, tzn. 2,5 ml roztworu doustnego 2 do 3 razy na dobę (co odpowiada 30 - 45 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

1 łyżka miarowa, tzn. 5 ml roztworu doustnego 3 razy na dobę (co odpowiada 90 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę) przez pierwsze 2 do 3 dni, a następnie 1 łyżka miarowa, tzn. 5 ml roztworu doustnego 2 razy na dobę (co odpowiada 60 mg chlorowodorku ambroksolu na dobę).

Uwaga:

Jeżeli to konieczne, u dorosłych można zwiększyć dawkę do 60 mg ambroksolu chlorowodorku 2 razy na dobę (co odpowiada 120 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat, patrz punkt 4.3.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Produkt Flavamed max przeznaczony jest do stosowania doustnego i przyjmowania po posiłkach, za pomocą łyżki miarowej.

Bez konsultacji z lekarzem produktu Flavamed max nie należy przyjmować dłużej niż 4 do 5 dni.

Dawkowanie w chorobach nerek i wątroby, patrz punkt 4.4.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Flavamed max nie wolno stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) związanych ze stosowaniem ambroksolu. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

Ze względu na możliwość gromadzenia się wydzieliny oskrzelowej, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Flavamed max u pacjentów z zaburzeniami czynności motorycznej oskrzeli i dużą ilością wydzieliny [np. w rzadkiej pierwotnej dyskinezii rzęsek (zespole nieruchomych rzęsek)].

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężką chorobą wątroby Flavamed max może być stosowany tylko po konsultacji z lekarzem.

Jak w przypadku stosowania każdego leku metabolizowanego w wątrobie i eliminowanego przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek należy brać pod uwagę możliwość kumulacji metabolitów ambroksolu, które powstały w wątrobie.

Produkt leczniczy zawiera 1,75 g sorbitolu w jednej łyżce miarowej roztworu doustnego o objętości 5 ml. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Produkt leczniczy zawiera 5,75 mg kwasu benzoesowego w jednej łyżce miarowej roztworu doustnego o objętości 5 ml.

Leki mukolityczne mogą uszkadzać barierę śluzówkową żołądka, dlatego ambroksol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono klinicznie istotnych niepożądanych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Flavamed max z lekami przeciwkaszlowymi może dojść do niebezpiecznego nagromadzenia wydzieliny oskrzelowej wskutek osłabionego odruchu kaszlowego, co oznacza, że wskazanie do takiego leczenia skojarzonego należy rozważyć szczególnie uważnie.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ambroksolu chlorowodorek przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy.

Szeroko zakrojone obserwacje kliniczne nie przyniosły dowodów niepożądanego oddziaływania na płód po 28. tygodniu ciąży. Mimo to w odniesieniu do stosowania leków w okresie ciąży należy zachować zwykłe środki ostrożności. Szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania produktu Flavamed max.

Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka matki. Pomimo że nie oczekuje się niepożądanego oddziaływania na niemowlęta karmione piersią, nie zaleca się stosowania produktu Flavamed max przez matki karmiące piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu ambroksolu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dowodów na wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

W ocenie działań niepożądanych jako podstawę przyjmuje się następujące częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\,000$

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: Gorączka

Rzadko: Reakcje nadwrażliwości

Częstość nieznana: Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Zaburzenia smaku (np. zmieniony smak)

Zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: Nudności, niedoczulica jamy ustnej i gardła

Niezbyt często: Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, niestrawność, ból brzucha

Częstość nieznana: Suchość w gardle

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: Wysypka, pokrzywka

Częstość nieznana: Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Nie obserwowano dotychczas swoistych objawów przedawkowania u ludzi. Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) zgłoszeń dotyczących niewłaściwego stosowania, obserwowano objawy odpowiadające znanym działaniom niepożądanym produktu Flavamed max stosowanego w zalecanych dawkach, które mogą wymagać leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty na kaszel i przeziębienie, leki mukolityczne.

Kod ATC: R05CB06

Ambroksol, pochodna benzylaminy, jest metabolitem bromoheksyny. Ambroksol różni się od bromoheksyny nieobecnością grupy metylowej oraz grupą hydroksylową wprowadzoną w pozycji *para-trans* pierścienia cykloheksylowego. Chociaż mechanizm działania ambroksolu nie został dotychczas całkowicie wyjaśniony, jednakże w różnych badaniach stwierdzono, że ambroksol działa sekretolitycznie i sekretomotorycznie.

Po podaniu doustnym działanie leku rozpoczyna się średnio po 30 minutach i utrzymuje się przez 6 – 12 godzin, w zależności od wielkości pojedynczej dawki.

W badaniach nieklinicznych ambroksol zwiększa ilość surowiczej wydzieliny oskrzelowej. Uważa się, że zmniejszenie lepkości wydzieliny i pobudzenie nabłonka migawkowego poprawiają transport śluzu.

Ambroksol pobudza układ surfaktantu płucnego, wpływając bezpośrednio na pneumocyty typu II pęcherzyków płucnych oraz komórki Clara w oskrzelikach.

Ambroksol pobudza wydzielanie i transport surfaktantu, substancji powierzchniowo czynnej, w okolicy pęcherzykowej i oskrzelowej płuc płodu oraz osób dorosłych. Działania te wykazano w hodowlach komórkowych oraz *in vivo* u różnych gatunków.

Po podaniu ambroksolu zwiększa się stężenie antybiotyków, takich jak amoksycylina, cefuroksym, erytromycyna oraz doksycyklina w płwocinie oraz w wydzielinie oskrzelowej. Do chwili obecnej nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków na temat wynikającego z tego znaczenia klinicznego.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ambroksolu wchłania się prawie całkowicie. T_{max} (czas, po który występuje maksymalne stężenie leku w osoczu) po podaniu doustnym wynosi 1 – 3 godziny. Bezwzględna biodostępność ambroksolu po podaniu doustnym jest zmniejszona o około jedną trzecią w wyniku efektu pierwszego przejścia. W tym procesie powstają metabolity wydalone przez nerki (np. kwas dibromoantranilowy, glukuronidy). Wiązanie z białkami osocza wynosi około 85% (80 – 90%). Końcowy okres półtrwania w osoczu wynosi 7 – 12 godzin. Okres półtrwania w osoczu ambroksolu i jego metabolitów wynosi łącznie około 22 godziny.

Ambroksol przenika przez barierę łożyskową i przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz do mleka matki.

90% dawki wydalone jest przez nerki w postaci metabolitów, które powstały w wątrobie. Mniej niż 10% dawki ambroksolu wydalone jest w postaci niezmienionej przez nerki.

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami i dużą objętość dystrybucji, jak również wolną redystrybucję z tkanek do krwi, nie należy spodziewać się znaczącej eliminacji ambroksolu w wyniku dializy czy diurezy wymuszonej.

W ciężkich chorobach wątroby klirens ambroksolu zmniejsza się o 20 – 40%. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek należy spodziewać się kumulacji metabolitów ambroksolu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodorek charakteryzuje się niską toksycznością ostrą. W badaniach dla dawki powtarzanej podawanej doustnie 150 mg/kg/dobę (mysz, 4 tygodnie), 50 mg/kg/dobę (szczur, 52 i 78 tygodni), 40 mg/kg/dobę (królik, 26 tygodni) i 10 mg/kg/dobę (pies, 52 tygodnie) nie obserwowano działań niepożądanych (ang. no-observed adverse effect level, NOAEL). Nie określono toksycznego działania w narządach docelowych. Czterotygodniowe badania toksyczności po dożylnym podaniu ambroksolu chlorowodoru u szczurów (4, 16 i 64 mg/kg/dobę) i psów (45, 90 i 120 mg/kg/dobę (iniekcje 3 h/dobę)) nie wykazały ciężkiej toksyczności miejscowej i układowej, w tym w wynikach badań histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były odwracalne.

Ambroksolu chlorowodorek podawany w dawkach doustnych do 3000 mg/kg/dobę u szczurów i do 200 mg/kg/dobę u królików nie wykazał działania embriotoksycznego ani teratogennego. Dawki do 500 mg/kg/dobę nie wpływały na płodność szczurów obu płci. NOAEL w badaniu rozwoju peri- i postnatalnego wynosiła 50 mg/kg/dobę.

Ambroksolu chlorowodorek w dawce 500 mg/kg/dobę wykazywał niewielką toksyczność u matek i młodych, która uwidacznia się w spowolnieniu przyrostu masy ciała i zmniejszeniu liczebności miotu. Badania genotoksyczności *in vitro* (test Ames i test aberracji chromosomowej) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały działania mutagennego ambroksolu chlorowodoru.

Ambroksolu chlorowodorek nie wykazał działania rakotwórczego w badaniach, w których lek dodawano do diety u myszy (50, 200 i 800 mg/kg/dobę) i szczurów (65, 250 oraz 1000 mg/kg/dobę), odpowiednio przez 105 i 116 tygodni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420) (Ph. Eur.)

Kwas benzoesowy (E 210)

Glicerol (85%) (E 422)

Hydroksyetyloceluloza

Aromat malinowy (zawierający olejek walerianowy, octan etylu, maślan etylu, p-hydroksyfenylobutanon, jonon alfa, octan izoamylu, maślan izoamylu, olejek różany i glikol 1,2-propylenowy (E 1520))

Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III z zakrętką z PP i łyżką miarową z PP z podziałką (1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml).

Koncentrat koloru białego służy jako barwnik.

Wielkość opakowania: 100 ml roztworu doustnego.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20717

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.11.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.07.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.04.2021

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flavamed, 60 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka musująca zawiera 60 mg ambroksolu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna tabletka produktu leczniczego zawiera 110,00 mg laktozy, 126,5 mg sodu, 29,29 mg sorbitolu oraz 0,78 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.

Okrągłe, białe tabletki o średnicy 18 mm, z linią dzielącą po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie mukolityczne podczas mokrego kaszlu występującego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób oskrzeli i płuc.

Flavamed jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Poniższe informacje mają zastosowanie, jeżeli lekarz nie zalecił innego stosowania leku Flavamed:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

Przez pierwsze 2 do 3 dni należy przyjmować ½ tabletki musującej Flavamed 3 razy na dobę (co odpowiada 30 mg ambroksolu chlorowodorku 3 razy na dobę); następnie należy przyjmować ½ tabletki musującej Flavamed dwa razy na dobę (co odpowiada 30 mg ambroksolu chlorowodorku dwa razy na dobę).

Uwaga:

U osób dorosłych, jeżeli to konieczne, dawkę można zwiększyć do 60 mg dwa razy na dobę (co odpowiada 120 mg ambroksolu chlorowodorku na dobę).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Flavamed u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Produkt leczniczy Flavamed jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Flavamed jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki musujące należy rozpuścić po posiłku, w szklance wody, a następnie wypić powstały roztwór.

Bez konsultacji z lekarzem produktu leczniczego Flavamed nie należy przyjmować dłużej niż 4 – 5 dni.

Dawkowanie w chorobach nerek i wątroby, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować produktu leczniczego Flavamed w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na dużą zawartość substancji czynnej oraz w związku z tym, że nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Flavamed u dzieci w wieku poniżej 12 lat, Flavamed jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) związanych ze stosowaniem ambroksolu. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

Ze względu na możliwość gromadzenia się wydzieliny oskrzelowej, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Flavamed u pacjentów z zaburzeniami transportu śluzowo-rzęskowego w oskrzelach i dużą ilością wydzieliny (np. w rzadko występującym zespole nieruchomych rzęsek).

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby, Flavamed może być stosowany tylko po konsultacji z lekarzem.

Tak jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie i następnie wydalanych przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek można spodziewać się gromadzenia metabolitów ambroksolu w organizmie.

W związku z tym, że leki mukolityczne mogą uszkadzać błonę śluzową żołądka, ambroksol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Produkt leczniczy zawiera 29,29 mg sorbitolu w każdej tabletkce musującej.

Produkt leczniczy zawiera 126,5 mg sodu w każdej tabletkce musującej co odpowiada 6,33 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 0,78 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletkę musującej. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u kobiet w ciąży lub karmiących piersią oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nietolerancją histaminy. U tych pacjentów należy unikać długotrwałego leczenia, gdyż ambroksol wpływa na metabolizm histaminy i może prowadzić do wystąpienia objawów nietolerancji (np. ból głowy, katar, swędzenie).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Flavamed z lekami przeciwkaszlowymi może dojść do niebezpiecznego nagromadzenia wydzieliny oskrzelowej w związku z osłabionym odruchem kaszlowym, co oznacza, że wskazanie do takiego leczenia skojarzonego należy rozważyć szczególnie uważnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Chlorowodorek ambroksolu przenika przez barierę łożyska. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu.

Obszerne doświadczenie kliniczne u kobiet po 28. tygodniu ciąży nie wykazało szkodliwego wpływu na płód. Niemniej jednak, należy zachować zwykłe środki ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Zwłaszcza w pierwszym tryestrze ciąży nie jest zalecane stosowanie produktu leczniczego Flavamed 60 mg tabletki musujące.

Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowodorek przenika do mleka matki. Chociaż nie należy spodziewać się niekorzystnego wpływu na noworodki karmione piersią, nie zaleca się stosowania produktu Flavamed u matek karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu ambroksolu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flavamed nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W ocenie działań niepożądanych jako podstawę przyjmuje się następujące częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbętnie często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości
Nie znana:	Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd

Zaburzenia układu nerwowego:

Często:	Zaburzenia smaku (np. zmieniony smak)
---------	---------------------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit, układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często:	Nudności, niedoczulica jamy ustnej i gardła
Niezbyt często:	Wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha i suchość błony śluzowej jamy ustnej
Nie znana:	Suchość w gardle

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko:	Wysypka, pokrzywka
Nie znana:	Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często:	Gorączka
-----------------	----------

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano dotychczas swoistych objawów przedawkowania u ludzi.

Na podstawie przypadków nieumyślnego przedawkowania i (lub) zgłoszeń dotyczących niewłaściwego stosowania, obserwowano objawy odpowiadające znanym działaniom niepożądanym produktu leczniczego Flavamed stosowanego w zalecanych dawkach, które mogą wymagać zastosowania leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty na kaszel i przeziębienie, leki mukolityczne

Kod ATC: R05CB06

Ambroksol, pochodna benzylaminy, jest metabolitem bromohexyny. W odróżnieniu od bromohexyny, ambroksol nie ma grupy metylowej oraz ma grupę hydroksylową w pozycji para-trans

pierścienia cykloheksylowego. Chociaż mechanizm działania ambroksolu nie został dotychczas całkowicie wyjaśniony, w różnych badaniach stwierdzono, że ambroksol działa sekretolitycznie i sekretomotorycznie.

Po podaniu doustnym działanie leku rozpoczyna się średnio po 30 minutach i utrzymuje się przez 6 – 12 godzin, w zależności od wielkości pojedynczej dawki.

W badaniach przedklinicznych ambroksol zwiększa ilość surowiczej wydzieliny oskrzelowej. Uważa się, że zmniejszenie lepkości wydzieliny i pobudzenie nabłonka migawkowego poprawiają transport śluzu.

Ambroksol pobudza układ surfaktantu płucnego, wpływając bezpośrednio na pneumocyty typu II pęcherzyków płucnych oraz komórki Clara w drobnych oskrzelach.

Ambroksol pobudza wydzielanie i transport surfaktantu, substancji powierzchniowo czynnej, w oskrzelach i pęcherzykach płucnych płodu oraz u osób dorosłych. Działania te wykazano w hodowlach komórkowych oraz *in vivo* u różnych gatunków zwierząt.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc nie ustalono jednoznacznie korzystnego wpływu na częstość zaostrzeń lub czynność płuc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ambroksol wchłania się prawie całkowicie. T_{max} (czas, po który występuje maksymalne stężenie leku w osoczu) po podaniu doustnym wynosi 1 – 3 godziny. Bezwzględna biodostępność ambroksolu po podaniu doustnym jest zmniejszona o około jedną trzecią w wyniku efektu pierwszego przejścia. W tym procesie powstają metabolity wydane przez nerki (np. glukuronidy kwasu dibromoantranilowego). Wiązanie z białkami osocza wynosi około 85% (80 – 90%). Końcowy okres półtrwania w osoczu wynosi 7 – 12 godzin. Okres półtrwania w osoczu ambroksolu i jego metabolitów wynosi około 22 godziny.

Ambroksol przenika przez barierę łożyskową, przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz do mleka matki.

90% dawki wydalone jest przez nerki w postaci metabolitów, które powstały w wątrobie. Mniej niż 10% dawki ambroksolu wydalone jest w postaci niezmienionej przez nerki.

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami i dużą objętość dystrybucji, jak również wolną redystrybucję z tkanek do krwi, nie należy oczekiwać znaczącej eliminacji ambroksolu w wyniku dializy czy diurezy wymuszonej.

W ciężkich chorobach wątroby klirens ambroksolu zmniejsza się o 20 – 40%. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek należy oczekiwać kumulacji metabolitów ambroksolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodorek ma niski wskaźnik ostrej toksyczności. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym doustnych dawek wynoszących 150 mg/kg mc./dobę (myszom przez 4 tygodnie), 50 mg/kg mc./dobę (szczurom przez 52 i 78 tygodni), 40 mg/kg mc./dobę (królikom przez 26 tygodni) i 10 mg/kg mc./dobę (psom przez 52 tygodnie) nie obserwowano działań niepożądanych (ang. no observed adverse effect level, NOAEL). Nie stwierdzono toksycznego działania w narządach docelowych.

W badaniach toksyczności, w których przez 4 tygodnie dożylnie podawano ambroksolu chlorowodorek szczurom (4, 16 i 64 mg/kg mc./dobę) oraz psom (45, 90 i 120 mg/kg mc./dobę (wlew

3 godziny/dobę)), nie wykazano ciężkiej miejscowej i ogólnoustrojowej toksyczności, w tym zmian histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były odwracalne.

Po podaniu doustnym ambroksolu chlorowodoru szczurom w dawkach do 3000 mg/kg mc./dobę i królikom w dawkach do 200 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogennego. Podanie ambroksolu chlorowodoru w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę nie wpływało na płodność samic i samców szczura. Dawka, przy której nie obserwowano działań niepożądanych (NOAEL) u potomstwa w badaniu dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego wynosiła 50 mg/kg mc./dobę. Ambroksolu chlorowodorek w dawce 500 mg/kg mc./dobę wykazuje niewielkie działanie toksyczne u samic i ich potomstwa, objawiające się wolniejszym przyrostem masy ciała i mniejszą liczebnością miotu.

Badania genotoksyczności *in vitro* (test Amesa i test aberracji chromosomowych) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy) nie wykazały mutagennego działania ambroksolu chlorowodoru.

Ambroksolu chlorowodorek nie wykazał działania rakotwórczego w badaniach rakotwórczości, w których lek dodawano do diety przez 105 tygodni u myszy (50, 200 i 800 mg/kg mc./dobę) i 116 tygodni u szczurów (65, 250 i 1000 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny

Sodu wodorowęglan

Sodu węglan bezwodny

Sacharyna sodowa

Sodu cykloaminian

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Laktoza bezwodna

Mannitol (E 421)

Sorbitol (E 420)

Aromat wiśniowy „ALH” o składzie: sorbitol, sól, glikol propylenowy, alkohol benzylowy

Symetykon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać pojemnik wielodawkowy szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik wielodawkowy w kształcie tuby, wykonany z aluminium lub polipropylenu, z polietylenowym korkiem, zawierający żel krzemionkowy.

Wielkości opakowań: 10 tabletek musujących
20 tabletek musujących

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17430

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.12.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2020