SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Flavihem®, 15 mg /5 mL, sirup

INN: ambroksol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mL sirupa sadrži:
ambroksol-hidrohlorid 15 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: sorbitol, etanol.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.
Homogen rastvor, bistar, bezbojan do slabožute boje sa ukusom i mirisom maline.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mukolitička terapija kod akutnih i hroničnih bolesti disajnih puteva povezanih sa poremećajem formiranja i otežanim transportom mukusa.

4.2. Doziranje i način primene

Deca uzrasta od 2 do 5 godina:
Tri puta dnevno po pola kašike za doziranje sirupa (2,5 mL), što odgovara 22,5 mg na dan ambroksol-hidrohlorida.

Deca uzrasta od 6 do 12 godina:
Dva do tri puta dnevno po jednu kašiku za doziranje sirupa (5 mL), što odgovara 30-45 mg na dan ambroksol-hidrohlorida.

Odrasli i adolescenti preko 12 godina:
Prva 2 – 3 dana terapije primeniti tri puta dnevno po dve kašike za doziranje (10 mL), što odgovara 90 mg ambroksol-hidrohlorida, zatim dva puta dnevno po dve kašike za doziranje (10 mL), što odgovara 60 mg ambroksol-hidrohlorida.

Napomena:
Samo uz preporuku lekara, ukoliko je potrebno, kod odraslih se doza može povećati na 60 mg ambroksol-hidrohlorid dva puta dnevno (što odgovara količini od 120 mg ambroksol-hidrohlorida).

Za doziranje kod bolesti bubrega i jetre videti odeljak 4.4.

Način primene:
Oralna primena.
Sirup treba uzimati pomoću kašike za doziranje koja je priložena u pakovanju. Sirup Flavihem se može uzimati nezavisno od obroka.
Dejstvo ambroksola na rastvaranje sekreta poboljšava se obilnim unošenjem tečnosti.

Trajanje terapije:
Terapija ne bi trebalo da traje duže od 4-5 dana bez saveta lekara.
Ako se simptomi bolesti ne poboljšaju ili ukoliko dođe do pogoršanja kliničke slike tokom lečenja akutnih respiratornih indikacija mora se potražiti savet lekara.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na ambroksol-hidrohlorid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Lek se ne sme koristiti kod dece mlađe od 2 godine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pri primeni ambroksol-hidrohlorida zabeleženi su slučajevi pojave teških reakcija na koži kao što je *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP). Ukoliko se pojave simptomi ili znakovi intenzivnog osipa na koži (ponekad udruženog sa pojavom plikova ili lezija sluzokože) treba odmah prekinuti primenu ambroksol-hidrohlorida i potražiti savet lekara.

U slučaju poremećene bronhomotorne funkcije i obilne sekrecije (npr. u slučaju retke primarne cilijarne diskinezije), lek Flavihem sirup potrebno je koristiti uz oprez, zbog mogućeg nagomilavanja sekreta.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oboljenjem jetre, lek Flavihem se može koristiti samo nakon konsultacije sa lekarom. Kao i kod svih lekova koji se metabolišu u jetri, a zatim eliminišu putem bubrega, u slučaju teške bubrežne insuficijencije može doći do akumulacije metabolita ambroksola nastalih u jetri.
Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Flavihem sadrži sorbitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, ne smeju koristiti ovaj lek. Treba uzeti u obzir aditivni uticaj istovremeno primenjenih lekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i unos sorbitola (ili fruktoze) ishranom. Sadržaj sorbitola u lekovima za oralnu upotrebu može uticati na bioraspoloživost drugih lekova za oralnu upotrebu koji se primenjuju istovremeno. Sorbitol može uzrokovati gastrointestinalne tegobe i blagi laksativni efekat.

Lek Flavihem sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po dozi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena ambroksola sa antitusicima, kod pacijenata sa oboljenjima disajnih puteva praćenim hipersekrecijom mukusa kao što su cistična fibroza ili bronhiektazije, zbog smanjenog refleksa kašlja, može dovesti do opasnog nagomilavanja sekreta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ambroksol-hidrohlorid prolazi placentnu barijeru.
Studije sprovedene na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Opsežna klinička iskustva posle 28. nedelje trudnoće ne ukazuju na neželjena dejstva na fetus.
Međutim, potrebno je primeniti uobičajene mere opreza prilikom primene lekova u trudnoći. Naročito tokom prvog trimestra trudnoće, primena leka Flavihem se ne preporučuje.

Dojenje
Ambroksol se izlučuje u majčino mleko. Ne preporučuje se primena leka Flavihem tokom dojenja.

Plodnost
Studije sprovedene na životinjama ne ukazuju na štetne efekte na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka o uticaju ambroksola na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja ambroksola na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost neželjenih dejstava se navodi u skladu sa sledećom konvencijom: veoma često (≥ 1/10), često (≥1/100 do < 1/10), povremeno (≥1/1000 do < 1/100), retko (≥1/10000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema
Retko: reakcije preosetljivosti
Nepoznato: anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok, angioedem i pruritus

Poremećaji nervnog sistema
Često: disgeuzija (npr. poremećaj čula ukusa)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
Često: faringealna hipoestezija
Nepoznato: dispneja (kao simptom reakcije preosetljivosti)

Gastrointestinalni poremećaji
Često: mučnina, oralna hipoestezija
Povremeno: povraćanje, dijareja, dispepsija, bol u abdomenu, suva usta
Retko: suvo grlo
Veoma retko: sijaloreja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Retko: osip, urtikarija
Nepoznato: teške neželjene reakcije na koži (uključujući *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson*-ov sindrom/toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu).

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene
Povremeno: povišena telesna temperatura, reakcije na mukoznoj membrani

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi specifični simptomi predoziranja kod ljudi do sada. Zasnovano na izveštajima o slučajnom predoziranju i/ili greškama u lečenju, prijavljeni simptomi su u skladu sa poznatim neželjenim dejstvima ambroksola kod preporučenog doziranja. U slučaju predoziranja primeniti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi protiv kašlja i prehlade; mukolitici

ATC šifra: R05CB06

Ambroksol-hidrohlorid, supstituisani benzilamin metabolit je bromheksina. Razlikuje se od bromheksina po nedostatku jedne metil grupe i uvođenju jedne hidroksilne grupe u *para-trans* poziciju cikloheksilnog prstena.
Iako njegov mehanizam delovanja još nije u potpunosti razjašnjen, u različitim ispitivanjima utvrđeno je njegovo sekretolitičko i sekretomotorno delovanje.

Dejstvo kod oralne primene u proseku nastaje nakon 30 minuta i u zavisnosti od jačine pojedinačne doze traje 6-12 sati.

U pretkliničkim studijama je pokazano da ambroksol povećava udeo seroznog bronhijalnog sekreta. Takođe povećava proizvodnju surfaktanta tako što deluje direktno na pneumocite tip 2 u alveolama i *Clara* ćelijama u malim disajnim putevima te stimuliše aktivnost cilijarnog epitela. Ovakvo delovanje rezultuje 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 anestetički efekat ambroksol-hidrohlorida primećen je na modelu oka kunića, te do njega verovatno dolazi zbog svojstva leka da blokira natrijumove kanale. *In vitro* ispitivanja su pokazala da ambroksol blokira klonirane neuronske natrijumove kanale regulisane naponom; vezivanje je bilo reverzibilno i zavisno od koncentracije.

Otkriveno je da ambroksol-hidrohlorid ima protivzapaljenska svojstva u *in vitro* ispitivanjima. U *in vitro* ispitivanjima, ambroksol je značajno smanjio oslobađanje citokina iz mononuklearnih i polimorfonuklearnih ćelija iz cirkulacije i onih vezanih za tkiva.

Nakon primene ambroksol-hidrohlorida, koncentracije antibiotika (amoksicilina, cefuroksima, eritromicina i doksiciklina) u sputumu i bronhijalnom sekretu su povećane. Klinička važnost navedenog do sada nije još ustanovljena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon oralne primene, ambroksol se skoro potpuno resorbuje. T_{max} nakon oralne primene iznosi 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primene usled metabolizma prvog prolaska je smanjena za oko 1/3.

Distribucija
Vezivanje za proteine plazme je oko 85% (80-90%). U plućima ambroksol dostiže veću koncentraciju nego u plazmi kod parenteralne primene.

Biotransformacija
U jetri nastaju metaboliti koji se izlučuju putem bubrega (npr. dibromo-antranilna kiselina, glukuronidi).

Eliminacija
Izlučivanje se odvija oko 90% preko bubrega u obliku metabolita nastalih u jetri. Manje od 10% renalno izlučenog leka čini ambroksol u nepromenjenom obliku. Zbog velikog vezivanja za proteine plazme i velikog volumena distribucije kao i spore redistribucije iz tkiva u krv, ne očekuje se značajna eliminacija ambroksola putem dijalize ili forsirane diureze.

Terminalno poluvreme eliminacije u plazmi iznosi 7-12 sati. Poluvreme eliminacije ambroksola i njegovih metabolita ukupno iznosi oko 22 sata.

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre i bubrega:

Kod pacijenata sa teškim oboljenjima jetre eliminacija ambroksola se smanjuje za 20-40%.
Kod teških poremećaja bubrega može se očekivati kumulacija metabolita ambroksola.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ambroksol-hidrohlorid ima mali indeks akutne toksičnosti.
U ispitivanjima toksičnosti i ponovljenih doza, pri oralnim dozama od 150 mg/kg/dan (miš, 4 nedelje), 50 mg/kg/dan (pacov, 52 i 78 nedelja), 40 mg/kg/dan (kunić, 26 nedelja) i 10 mg/kg/dan (pas, 52 nedelje) nisu opažene nuspojave (NOAEL). Nisu identifikovani toksični učinci ciljanih organa.
Intravenske studije toksičnosti s ambroksol-hidrohloridom u trajanju od četiri nedelje sprovedene na pacovima (4, 16 i 64 mg/kg/dan) i na psima (45, 90 i 120 mg/kg/dan (infuzije primenjene 3 sata dnevno)) nisu pokazale tešku lokalnu i sistemsku toksičnost uključujući histopatologiju. Svi štetni učinci bili su reverzibilni.

Ambroksol-hidrohlorid nije se pokazao niti embriotoksičnim ni teratogenim prilikom studija s oralnim dozama do 3000 mg/kg/dan na pacovima i do 200 mg/kg/dan na kunićima. Plodnost mužjaka i ženki pacova 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 ambroksol-hidrohlorida bila je blago toksična za ženke i mladunčad, što se ogledalo u usporenom povećanju telesne mase i smanjenju veličine legla.

Ispitivanje genetoksičnosti *in vitro* (Ames-test i test aberacije hromozoma) i *in vitro* (mikronukleus test na miševima nisu pokazala mutageni potencijal ambroksol-hidrohlorida.

Nije primećen tumorogeni potencijal kada je ambroksol-hidrohlorid primenjivan kao prehrambeni dodatak u studijama kancerogenosti sprovedenih na miševima (50, 200 i 800 mg/kg/dan) tokom 105 nedelja i pacovima (65, 250 i 1000 mg/kg/dan) tokom 116 nedelja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Benzojeva kiselina
- Glicerol 85%
- Sorbitol, tečni (nekristališući)
- Hidroksietilceluloza 6000 mPas
- Aroma maline (sadrži etanol i propilenglikol)
- Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja je 28 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju. Ne čuvati u frižideru.
Nakon prvog otvaranja, lek čuvati na temperaturi do 25˚C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od tamnog stakla (staklo tip III) sa sigurnosnim zatvaračem sa prstenom od polietilena, bele boje. Uz bocu je priložena graduisana kašika za doziranje od polipropilena.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca sa 100 mL sirupa, kašika za doziranje i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000456525 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.07.2002.
Datum poslednje obnove dozvole: 22.03.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2024.