

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flegamina ambroxolum, 15 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu (1 łyżka miarowa) zawiera 15 mg ambroksolu chlorowodorku (*Ambroxoli hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml syropu zawiera 2,25 g sorbitolu oraz metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ostre i przewlekłe choroby płuc i oskrzeli przebiegające z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Przez pierwsze 2 do 3 dni należy stosować 30 mg ambroksolu chlorowodorku (10 ml syropu, czyli 2 łyżki miarowe) 3 razy na dobę; następnie dawkę należy zmniejszyć do 30 mg (10 ml syropu, czyli 2 łyżki miarowe) 2 razy na dobę.

Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat

15 mg ambroksolu chlorowodorku (5 ml syropu, czyli 1 łyżka miarowa) 2 do 3 razy na dobę.

Dzieci w wieku od 2 lat do 6 lat

7,5 mg ambroksolu chlorowodorku (2,5 ml syropu, czyli ½ łyżki miarowej) 3 razy na dobę.

Jeżeli leczenie trwa dłużej niż 7 do 14 dni, dawkę należy zmniejszyć.

Pacjent nie powinien stosować produktu leczniczego dłużej niż 4 do 5 dni bez konsultacji z lekarzem.

Produkt leczniczy należy zażywać doustnie, po posiłku.

Produktu leczniczego nie należy podawać bezpośrednio przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ambroksolu chlorowodorek, bromoheksynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat.
- Dziedziczne, rzadko występujące stany nietolerancji substancji pomocniczych (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Flegamina ambroxolum należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy z powodu niekorzystnego wpływu ambroksolu na błonę śluzową żołądka.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężkimi chorobami wątroby ambroksolu chlorowoderek można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem. Podobnie jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie, a następnie wydalanych przez nerki, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek można oczekiwać kumulacji powstałych w wątrobie metabolitów ambroksolu.

Wydzielinę oskrzelową należy dokładnie odkrztuszać. Flegamina ambroxolum należy ostrożnie stosować u pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym lub z zaburzeniami oczyszczania rzęskowego oskrzeli, ze względu na możliwość zalegania wydzieliny w drogach oddechowych. Upłynnienie dużej ilości wydzieliny u pacjentów unieruchomionych i w ciężkim stanie oraz u małych dzieci, musi być związane z jej odsysaniem. Nie należy stosować u tych pacjentów leków hamujących odruch kaszlu, ponieważ może dojść do nagromadzenia się wydzieliny w drogach oddechowych.

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 chlorowodoru. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolu chlorowodorkiem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej.

W początkowym okresie występowania zespołu Stevensa–Johnsona i (lub) toksycznej martwicy naskórka u pacjenta mogą początkowo wystąpić nietypowe, grypopodobne objawy, jak gorączka, bóle ciała, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel i ból gardła. Niespecyficzne objawy grypopodobne mogą być błędnie leczone za pomocą leków stosowanych w kaszlu i przeziębieniu.

Ze względu na zawartość parahydroksybenzoesanu metylu i propylu, produkt leczniczy Flegamina ambroxolum może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

5 ml syropu Flegamina ambroxolum zawiera 2,25 g sorbitolu. Ze względu na zawartość sorbitolu, nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Sorbitol może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

Wartość kaloryczna 2,6 kcal/g sorbitolu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ambroksolu nie należy podawać jednocześnie z lekami przeciwkaszlowymi, np. kodeiną, gdyż mogą one hamować odruch kaszlu i powodować zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych.

Ambroksolu nie należy podawać jednocześnie z lekami hamującymi wydzielanie śluzu.

Ambroksol zwiększa przenikanie niektórych antybiotyków (np. amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny, doksycykliny) do płuc, co powoduje zwiększenie ich stężenia w mięszu płucnym.

Nie wykazano klinicznie istotnych niepożądanych interakcji z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ambroksolu chlorowoderek przenika przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Na podstawie dużego doświadczenia klinicznego u kobiet ciężarnych po 28. tygodniu ciąży nie wykazano szkodliwego wpływu ambroksolu na płód. Niemniej jednak, podczas stosowania

ambroksolu w okresie ciąży należy zachować zwykle środki ostrożności. Zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania produktu Flegamina ambroxolum.

Karmienie piersią

Ambroksolu chlorowoderek przenika do mleka kobiecego. Chociaż nie należy spodziewać się niepożądanego wpływu na dziecko karmione piersią, nie zaleca się stosowania produktu Flegamina ambroxolum w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dowodów na wpływ produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z następującą klasyfikacją częstości: 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 ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki), 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. zmiana smaku)
---------	-------------------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	nudności, niedoczulica gardła i jamy ustnej
Niezbyt często:	wymioty, biegunka, bóle brzucha, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko:	zgaga
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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano dotychczas szczególnych objawów przedawkowania ambroksolu u ludzi. Objawy zgłaszane po przypadkowym przedawkowaniu i (lub) niewłaściwym zastosowaniu

ambroksolu odpowiadały działaniom niepożądanym występującym po podaniu produktu w zalecanych dawkach. Może być konieczne zastosowanie leczenia objawowego.

U małych dzieci i pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym (osoby w podeszłym wieku, nieprzytomne) należy zapewnić ewakuację wydzieliny oskrzelowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mukolityczne; kod ATC: R05CB06

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ambroksolu chlorowodurek (substancja czynna produktu Flegamina ambroxolum) zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, co zwiększa wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego.

W rezultacie zwiększa się ilość śluzu i poprawia jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy), jak wykazano w farmakologicznych badaniach klinicznych.

Zwiększenie wydzielania śluzu i klirensu śluzowo-rzęskowego ułatwia odkrztuszanie i łagodzi kaszel.

W badaniach na modelu oka królika zaobserwowano miejscowe działanie znieczulające ambroksolu chlorowodorku, co można wytłumaczyć blokowaniem kanałów sodowych. Badania *in vitro* wykazały, że ambroksolu chlorowodurek blokuje klonowane kanały sodowe w neuronach; wiązanie jest odwracalne i zależne od stężenia.

W trakcie badań *in vitro* wykazano, że ambroksolu chlorowodurek istotnie zmniejsza uwalnianie cytokin z komórek jednojądrzastych i komórek cechujących się różnokształtnością jąder komórkowych krwi i tkanek.

W badaniach klinicznych u pacjentów z bólem gardła wykazano znaczące zmniejszenie bólu gardła oraz zaczerwienienia gardła.

Te właściwości farmakologiczne są zgodne z dodatkową obserwacją prowadzoną w badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną ambroksolu chlorowodorku w leczeniu objawów górnych dróg oddechowych, które prowadzi do szybkiego złagodzenia bólu oraz związanego z nim dyskomfortu w obrębie ucha, nosa i tchawicy po inhalacji leku.

Po podaniu ambroksolu chlorowodorku zwiększa się stężenie antybiotyków (amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny) w wydzielinie oskrzelowo-płucnej oraz w płwocinie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ambroksol jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie ambroksolu w osoczu występuje po około 2 godzinach po podaniu doustnym. Dostępność biologiczna wynosi od 70 do 80%, klirens nerkowy około 53 ml/min. Lek wiąże się z białkami osocza w około 90%. Ambroksol metabolizowany jest głównie w wątrobie. Około 90% dawki wydalone jest w moczu, w tym około 5 do 6% dawki wydalone jest w postaci niezmienionej. Eliminacja leku jest dwufazowa, okres półtrwania fazy α wynosi 1,3 godz., fazy β - 8,8 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ambroksolu chlorowodurek ma niski wskaźnik toksyczności ostrej. W badaniach toksyczności po wielokrotnym, doustnym podaniu ambroksolu w dawkach 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) oraz 10 mg/kg mc./dobę (psom przez 52 tygodnie) nie obserwowano działań niepożądanych (ang. no-observed adverse effect levels, NOAEL). Nie stwierdzono toksycznego działania w narządach docelowych.

Trwające cztery tygodnie badania toksyczności ambroksolu chlorowodoru podawanego w 3-godzinnej infuzji dożylniej na dobę szczurom (w dawkach 4, 16 i 64 mg/kg mc./dobę) i psom (w dawkach 45, 90 i 120 mg/kg mc./dobę) nie wykazały ciężkich miejscowych i ogólnoustrojowych działań toksycznych, w tym zmian histopatologicznych. Wszystkie działania niepożądane były przemijające.

Nie stwierdzono embriotoksycznego ani teratogennego działania ambroksolu podawanego doustnie w dawkach do 3 000 mg/kg mc./dobę szczurom i 200 mg/kg mc./dobę królikom. Dawki do 500 mg/kg mc./dobę nie powodowały zaburzeń płodności samic i samców szczurów. W badaniu wpływu na około- i pourodzeniowy rozwój szczurów największa dawka, po podaniu której nie obserwowano żadnego działania niepożądanego, wynosiła 50 mg/kg mc./dobę.

Ambroksolu chlorowodorek w dawce 500 mg/kg mc./dobę wykazywał nieznaczną toksyczność dla samic i ich potomstwa, na co wskazywał opóźniony przyrost masy ciała i zmniejszona wielkość miotu.

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

Nie wykazano rakotwórczego działania ambroksolu chlorowodoru podawanego w pożywieniu przez 105 tygodni myszom (w dawkach 50, 200 i 800 mg/kg mc./dobę) i przez 116 tygodni szczurom (w dawkach 65, 250 i 1000 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, krystalizujący (70%) (E 420)
Glicerol (E 422)
Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
Glikol propylenowy
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Aromat truskawkowy płynny 502301 T
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C, chronić przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brunatnego o pojemności 125 ml lub 200 ml, zawierająca odpowiednio 120 ml lub 200 ml syropu, zamknięta aluminiową zakrętką lub zakrętką PP z uszczelnieniem piankowym z polietylenu z dołączoną polistyrenową łyżką miarową. Butelka znajduje się w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20649

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012-10-18

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017-04-10

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO