**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Flavamed 30 mg/5 ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 mililitrā šķīduma iekšķīgai lietošanai ir 6 mg ambroksola hidrohlorīda (*ambroxoli hydrochloridum*).

Katrā mērkarotē ar 5 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai ir 30 mg ambroksola hidrohlorīda.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrā mērkarotē ar 5 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai ir 1,75 g sorbīta un 5,75 mg benzoskābes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Dzidrs, gaiši dzeltens vai bezkrāsains šķīdums.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Produktīva klepus mukolītiska terapija akūtu un hronisku bronhopulmonālu slimību gadījumā.

Flavamed šķīdums ir indicēts bērniem no divu gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Flavamed šķīduma ieteicamās devas ir norādītas tālāk, ja nav parakstīts lietot citādi.

*Bērniem no 2 līdz 5 gadu vecumam*

Pa ¼ mērkarotes (jeb 1,25 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai) 3 reizes dienā (atbilst 22,5 mg ambroksola hidrohlorīda dienā).

*Bērniem no 6 līdz 12 gadu vecumam*

Pa ½ mērkarotes (jeb 2,5 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai) 2 – 3 reizes dienā (atbilst 30 – 45 mg ambroksola hidrohlorīda dienā).

*Pusaudžiem no 12 gadu vecuma un pieaugušajiem*

Pirmajās 2 – 3 dienās pa 1 mērkarotei (jeb 5 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai) 3 reizes dienā (atbilst 90 mg ambroksola hidrohlorīda dienā), pēc tam pa 1 mērkarotei (jeb 5 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai) 2 reizes dienā (atbilst 60 mg ambroksola hidrohlorīda dienā).

*Piezīme*

Ja nepieciešams, pieaugušajiem devu var palielināt līdz 60 mg ambroksola hidrohlorīda 2 reizes dienā (atbilst 120 mg ambroksola hidrohlorīda dienā).

*Pediatriskā populācija*

Skatīt 4.3. apakšpunktu par lietošanu bērniem, kuri nav sasnieguši divu gadu vecumu.

Lietošanas veids un ilgums

Flavamed šķīdums ir paredzēts iekšķīgai lietošanai, un to lieto ar mērkaroti pēc ēšanas.

Flavamed šķīdumu nevajadzētu lietot ilgāk par 4 – 5 dienām, nekonsultējoties ar ārstu.

Par devām nieru un aknu slimību gadījumā lasiet 4.4. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Flavamed šķīdumu nedrīkst lietot bērni līdz 2 gadu vecumam.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ir bijuši ziņojumi par smagām ādas reakcijām, piemēram, *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AĢEP), kas saistītas ar ambroksola lietošanu. Progresējošu ādas izsitumu (dažreiz kā pūšļi vai gļotādas bojājumi) simptomu vai pazīmju gadījumā, ambroksola terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāsaņem medicīniskā konsultācija.

Traucētas bronhu motorās funkcijas un liela sekrēta daudzuma, piemēram, reti sastopamās primārās skropstiņepitēlija diskinēzijas, gadījumā Flavamed šķīdumu drīkst lietot tikai ļoti piesardzīgi, jo iespējama sekrēta uzkrāšanās.

Nieru darbības traucējumu vai smagu aknu darbības traucējumu gadījumā Flavamed šķīdumu drīkst lietot tikai pēc ārsta norādījuma.

Smagu nieru darbības traucējumu gadījumā paredzama aknās izveidojušos ambroksola metabolītu uzkrāšanās, kā tas ir jebkurām zālēm, kam pēc metabolisma aknās seko eliminācija caur nierēm.

Šīs zāles satur 1,75 g sorbīta katrā mērkarotē ar 5 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

Sorbīts var izraisīt nepatīkamas sajūtas kuņģa - zarnu traktā un vieglu caureju veicinošu iedarbību.

Šīs zāles satur 5,75 mg benzoskābes katrā mērkarotē ar 5 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

Mukolītiskie līdzekļi var izjaukt kuņģa gļotādas barjeru, tāpēc ambroksols uzmanīgi lietojams pacientiem ar peptiskās čūlas slimību anamnēzē.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav ziņots par klīniski nozīmīgu nevēlamu mijiedarbību ar citām zālēm.

Ja Flavamed šķīdums tiek lietots vienlaikus ar pretklepus līdzekļiem, nomāktā klepus refleksa dēļ iespējama bīstama sekrēta uzkrāšanās, kas nozīmē, ka indikācija šādai kombinētai terapijai jāizvērtē īpaši uzmanīgi.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

# Grūtniecība

Ambroksola hidrohlorīds šķērso placentas barjeru. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību.

Plaša klīniskā pieredze par laiku pēc 28. grūtniecības nedēļas neliecina par kaitīgu ietekmi uz augli. Tomēr jāievēro parastie piesardzības pasākumi, lietojot zāles grūtniecības laikā. Flavamed šķīduma lietošana nav ieteicama, it īpaši pirmajā grūtniecības trimestrī.

Barošana ar krūti

Ambroksola hidrohlorīds izdalās mātes pienā. Flavamed šķīdumu nav ieteicams lietot mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, lai gan nav sagaidāma nevēlama ietekme uz zīdaini.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērots, ka ambroksolam būtu kaitīga ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav pierādījumu par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Novērtējot nevēlamās blakusparādības, tiek izmantots šāds sastopamības iedalījums:

ļoti bieži: ≥1/10;

bieži: ≥1/100 līdz <1/10;

retāk: ≥1/1000 līdz <1/100;

reti: ≥1/10 000 līdz <1/1000;

ļoti reti: <1/10 000;

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: drudzis.

Reti: paaugstinātas jutības reakcijas.

Nav zināmi: anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku, angioedēma un nieze.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: disgeizija (garšas sajūtas pārmaiņas).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi un elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: slikta dūša, mutes un rīkles hipestēzija.

Retāk: vemšana, sausums mutē, caureja, dispepsija un vēdersāpes.

Nav zināmi: sausums rīklē.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti: izsitumi, nātrene.

Nav zināmi: smagas ādas reakcijas (ieskaitot *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindromu/toksisko epidermas nekrolīzi un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

**4.9. Pārdozēšana**

Līdz šim nav saņemti ziņojumi par īpašiem pārdozēšanas simptomiem cilvēkiem.

Ziņojumos par nejaušu pārdozēšanu un/vai ārstēšanas kļūdām minētie simptomi atbilst zināmajām ieteicamās devās lietota Flavamed šķīduma blakusparādībām, un tādos gadījumos var būt nepieciešama simptomātiska ārstēšana.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretklepus un pretsaaukstēšanās līdzekļi, mukolītiskie līdzekļi

ATĶ kods: R05CB06

Ambroksols – aizvietots benzilamīns – ir bromheksīna metabolīts. Atšķirībā no bromheksīna tam nav metilgrupas un cikloheksila gredzena para-trans pozīcijā ir hidroksilgrupa. Lai gan tā darbības mehānisms vēl nav pilnībā noskaidrots, tomēr dažādos izmeklējumos atklāta sekretolītiska un sekretomotora iedarbība.

Pēc iekšķīgas lietošanas darbība sākas vidēji pēc 30 minūtēm un ilgst 6 – 12 stundas atkarībā no reizes devas.

Preklīniskajās pārbaudēs noskaidrots, ka tas palielina serozā bronhu sekrēta daļu. Tiek uzskatīts, ka krēpu transportu veicina samazinātā viskozitāte un skropstiņepitēlija aktivēšana.

Ambroksols ierosina surfaktanta sistēmas aktivāciju, tieši iedarbojoties uz II tipa pneimocītiem alveolās un *Clara* šūnām sīko elpceļu apvidū.

Tas veicina virsmas aktīvā materiāla veidošanos un izvadi augļa un pieauguša cilvēka plaušu alveolās un bronhos. Šī iedarbība pierādīta šūnu kultūrās un *in vivo* dažādām sugām.

Krēpās un bronhu sekrētā pēc ambroksola lietošanas palielinās antibiotisko līdzekļu (amoksicilīna, cefuroksīma, eritromicīna un doksiciklīna) koncentrācija. Šī novērojuma klīniskā nozīme vēl nav skaidra.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ambroksols pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas praktiski pilnībā. Tmax pēc iekšķīgas lietošanas ir 1 – 3 stundas. Ambroksola absolūto biopieejamību iekšķīgas lietošanas gadījumā par aptuveni vienu trešdaļu samazina pirmā loka efekts. Procesā veidojas caur nierēm izvadīti metabolīti (piemēram, dibromantranilskābe, glikuronīdi). Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 85% (80 – 90%). Terminālais pusperiods plazmā ir 7 – 12 stundas. Ambroksola un tā metabolītu kopējais plazmas pusperiods ir aptuveni 22 stundas.

Ambroksols šķērso placentas barjeru un nokļūst cerebrospinālajā šķidrumā un mātes pienā.

90% ekskrēcijas notiek caur nierēm metabolītu veidā, kas radušies aknās. Mazāk nekā 10% nieru ekskrēcijas ir nemainīts ambroksols.

Izteiktās saistības dēļ ar olbaltumiem un lielā izkliedes tilpuma dēļ, kā arī lēnās pārdales dēļ no audiem asinīs nav paredzama nozīmīga ambroksola izvadīšana dialīzē vai forsētajā diurēzē.

Smagu aknu slimību gadījumā ambroksola klīrenss ir samazināts par 20 – 40%. Smagu nieru darbības traucējumu gadījumā paredzama ambroksola metabolītu uzkrāšanās.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Ambroksola hidrohlorīdam ir zems akūtās toksicitātes indekss. Atkārtotu devu pētījumos iekšķīgi ievadītajām devām – 150 mg/kg/dienā (pelēm, 4 nedēļas), 50 mg/kg/dienā (žurkām, 52 un 78 nedēļas), 40 mg/kg/dienā (trušiem, 26 nedēļas) un 10 mg/kg/dienā (suņiem, 52 nedēļas) – bija nenovērojamas nelabvēlīgas ietekmes līmenis (*no observed adverse effect level, NOAEL).* Netika novērota toksicitāte mērķa orgānos. Četras nedēļas ilgā ambroksola hidrohlorīda intravenozas toksicitātes pētījumā ar žurkām, lietojot 4, 16 un 64 mg/kg/dienā, un suņiem, lietojot 45, 90 un 120 mg/kg/dienā (3 h infūzija dienā), netika novērota smaga vietēja un sistēmiska toksicitāte, arī histopatoloģija. Visas nevēlamās blakusparādības bija atgriezeniskas.

Pārbaudot iekšķīgi lietojamās devas līdz 3000 mg/kg/dienā žurkām un līdz 200 mg/kg/dienā trušiem, netika novērota ne ambroksola hidrohlorīda embriotoksicitāte, ne arī teratogenitāte. Žurku tēviņu un mātīšu auglību neietekmēja devas līdz 500 mg/kg/dienā. Perinatālās un postnatālās attīstības pētījumā *NOAEL* bija 50 mg/kg/dienā.

Ievadot 500 mg/kg/dienā, ambroksola hidrohlorīds bija nedaudz toksisks mātītēm un mazuļiem, kas izpaudās kā ķermeņa masas pieauguma aizkavēšanās un metiena samazināšanās.

*In vitro* genotoksicitātes pētījumos (Eimsa (*Ames*)un hromosomu aberācijas testā) un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos (peļu mikrokodoliņu testā) ambroksola hidrohlorīdam netika novērota nekāda iespējama mutagenitāte.

Kancerogenitātes pētījumos ar pelēm (50, 200 un 800 mg/kg/dienā) un žurkām (65, 250 un 1000 mg/kg/dienā), ambroksola hidrohlorīdu lietojot maisījumā ar ēdienu attiecīgi 105 un 116 nedēļas, tam netika novērota nekāda iespējama kancerogenitāte.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Sorbīta (E 420) šķīdums (kristālus neveidojošs) (*Ph. Eur.*)

Benzoskābe (E 210)

Glicerīns (E 422), 85%

Hidroksietilceluloze

Aveņu aromatizētājs (satur baldriāna eļļu, etilacetātu, etilbutirātu, p-hidroksifenilbutanonu, alfa iononu, izoamilacetātu, izoamilbutirātu, rozes eļļu un 1,2-propilēnglikolu [E 1520])

Attīrīts ūdens

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Pēc pudelītes pirmās atvēršanas – 6 mēneši.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Dzintarkrāsas stikla (III klases) pudelīte ar etiķeti, aizskrūvējamu vāciņu, aizdari, kas ļauj konstatēt, vai iepakojums nav bijis atvērts, un mērkaroti.

Aizskrūvējamais vāciņš ir izgatavots no polipropilēna. Kā krāsviela tiek lietots baltās krāsas koncentrāts.

Mērkarote ir izgatavota no polipropilēna un tai ir dozēšanas iedaļas: 1,25 ml, 2,5 ml un 5 ml (mērkarotes mala).

Iepakojumā ir 100 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

* 1. **Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Vācija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

12-0239

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 24. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 19. jūlijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2021