

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FLUIMUKAN 600 mg prašek za peroralno raztopino z okusom medu in limone

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 600 mg acetilcisteina.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena vrečica vsebuje 2,1 g saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno raztopino

Bel do rumenkast prašek, lahko so prisotni skupki.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sekretolitično zdravljenje akutnih in kroničnih bronhopulmonalnih bolezni, ki jih spremlja motena tvorba in transport sluzi, pri odraslih in mladostnikih, starejših od 14 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila Fluimukan 600 mg prašek za peroralno raztopino z okusom medu in limone je:

Odrasli in mladostniki, starejši od 14 let, naj vzamejo 1 vrečico enkrat na dan (kar ustreza 600 mg acetilcisteina na dan).

Način uporabe

Po obroku se zdravilo Fluimukan 600 mg prašek za peroralno raztopino z okusom medu in limone raztopi v vsaj pol kozarca hladne vode in nato kozarec dopolni z vročo, vendar ne vrelo vodo. Raztopino je treba premešati in spiti, ko je temperatura primerna za pitje. Upoštevati je treba, da se zdravila ne sme mešati s hladno in vročo vodo v obratnem zaporedju. Pripravljeno raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

Trajanje zdravljenja

Zdravila Fluimukan 600 mg prašek za peroralno raztopino z okusom medu se ne sme jemati dlje kot 4–5 dni brez posvetovanja z zdravnikom.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na acetilcistein ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,

- hudo poslabšanje astme,
- kronična razjeda dvanajstnika in želodca.

Zaradi visoke vsebnosti zdravilne učinkovine, se zdravila Fluimukan 600 mg prašek za peroralno raztopino z okusom medu in limone ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 14 let. Zanje so na voljo druge ustrezne farmacevtske oblike.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V časovni povezavi z uporabo acetilcisteina so zelo redko poročali o pojavu hudih kožnih reakcij kot sta Steven-Johnsonov sindrom in Lyellov sindrom. Če se pojavijo spremembe na koži in sluznicah, naj bolnik nemudoma poišče zdravniško pomoč in preneha z jemanjem acetilcisteina.

Pri bolnikih z bronhialno astmo in bolnikih z razjedami v anamnezi je pri uporabi zdravila potrebna previdnost.

Uporaba acetilcisteina lahko, zlasti na začetku zdravljenja, povzroči utekočinjanje in posledično povečanje volumna bronhialnih izločkov. Če jih bolnik ni sposoben izkašljati v zadostni meri, je treba izvesti ustrezne ukrepe (na primer položajna drenaža in aspiracija).

Previdnost se svetuje pri bolnikih s histaminsko intoleranco. Daljšemu zdravljenju se je pri teh bolnikih potrebno izogniti. Ker acetilcistein vpliva na presnovo histamina, se lahko pojavijo simptomi intolerance (kot so glavobol, vazomotorni rinitis in srbenje).

Zdravilo Fluimukan 600 mg prašek za peroralno raztopino z okusom medu in limone vsebuje 2,1 g saharoze na odmerek (2,1 g saharoze/1 vrečico). To je potrebno upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze-galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Kombinirana uporaba acetilcisteina z antitusiki (zdravili za zaviranje kašlja) lahko povzroči nevarno zastajanje sluzi zaradi oslabiljenega refleksa kašlja. Za tako kombinacijo zdravljenja je zato potrebna še posebej skrbna diagnoza.

Obstoječa poročila o inaktivaciji antibiotikov (tetraciklinov, aminoglikozidov, penicilinov) kot posledice uporabe acetilcisteina se nanašajo izključno na poskuse *in vitro*, v katerih so zadevne učinkovine neposredno mešali. Kljub temu je treba zaradi varnosti peroralne antibiotike dajati ločeno z vsaj 2-urnim časovnim zamikom. To ne velja za cefiksim in lorakarbef.

Uporaba aktivnega oglja lahko zmanjša učinek acetilcisteina.

Sočasna uporaba acetilcisteina ima lahko za posledico okrepljen učinek gliceriltrinitrata (nitroglicerina) na vazodilatacijo in zaviranje agregacije trombocitov. Če je sočasno zdravljenje z nitroglicerinom in acetilcisteinom potrebno, je treba bolnika spremljati zaradi morebitnega pojava hipotenzije, ki je lahko resna, kaže pa se lahko z glavobolom.

Spremembe v rezultatih laboratorijskih parametrov:

- acetilcistein lahko vpliva na kolorimetrično analizo salicilatov,

- v urinskih testih lahko acetilcistein vpliva na rezultate določanja ketonskih teles.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

V študijah na živalih niso opazili vplivov na plodnost.

Nosečnost

Zadostnih kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene acetilcisteinu, ni na voljo. Eksperimentalne študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali poporodni razvoj (glejte tudi poglavje 5.3). Acetilcistein se sme med nosečnostjo uporabljati samo po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Dojenje

Glede izločanja acetilcisteina v materino mleko ni podatkov. Acetilcistein se sme med dojenjem uporabljati samo po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Acetilcistein nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Ovrednotenje neželenih učinkov temelji na naslednjih podatkih o pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivostne reakcije
	Zelo redki	anafilaktični šok, anafilaktične/ anafilaktoidne reakcije
Bolezni živčevja	Občasni	glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	tinitus
Srčne bolezni	Občasni	tahikardija
Žilne bolezni	Občasni	hipotenzija
	Zelo redki	krvavitve
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	dispneja, bronhospazem – predvsem pri bolnikih s preobčutljivim bronhialnim sistemom, v primeru bronhialne astme
Bolezni prebavil	Občasni	stomatitis, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje in driska
	Redki	dispepsija
Bolezni kože in podkožja	Občasni	urtikarija, izpuščaj, angioedem, srbenje, eksantem
	Zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	zvišana telesna temperatura
	Neznana pogostnost	edem obraza

O pojavu hudih kožnih reakcij kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza so poročali v časovni povezavi z uporabo acetilcisteina. V večini teh primerov je bilo sočasno uporabljeno še najmanj eno drugo zdravilo, kar je morda okrepilo opisane učinke na kožo in sluznice.

V primeru ponovnega pojava reakcij na koži in sluznicah je treba nemudoma poiskati zdravniško pomoč in prenehati z uporabo acetilcisteina.

Različne študije so potrdile zmanjšano agregacijo trombocitov ob prisotnosti acetilcisteina. Klinični pomen tega za enkrat še ni pojasnjen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0) 8 2000 500, Faks: +386 (0) 8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Do sedaj ni bil opažen noben primer toksičnega prevelikega odmerjanja v povezavi s peroralnimi farmacevtskimi oblikami acetilcisteina. Prostovoljci so 3 mesece prejeli odmerek 11,6 g acetilcisteina/dan, ne da bi opazili kakšne hude neželene učinke. Sodelujoči so prenašali peroralne odmerke do 500 mg acetilcisteina/kg telesne mase brez simptomov zastrupitve.

Simptomi zastrupitve

Preveliko odmerjanje lahko povzroči gastrointestinalne simptome kot so navzeja, bruhanje in driska. Pri dojenčkih obstaja tveganje za pojav hipersekrecije.

Terapevtski ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

Po potrebi glede na simptome.

Obstajajo izkušnje intravenske uporabe acetilcisteina za zdravljenje zastrupitev s paracetamolom pri ljudeh z največjimi dnevnimi odmerki acetilcisteina do 30 g. Intravenska uporaba izjemno visokih koncentracij acetilcisteina je povzročila delno ireverzibilne »anafilaktoidne« reakcije, predvsem v povezavi s hitrim apliciranjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtske skupina: Zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada; mukolitiki
Oznaka ATC: R05C B01

Acetilcistein je derivat aminokislina cistein. Acetilcistein deluje sekretolitično in sekretomotorično v predelu dihal. Domneva se, da cepi disulfidne vezi med mukopolisaharidnimi verigami ter ima depolimerizajoči učinek na verige DNK (v gnojnem mukusu). Zaradi teh mehanizmov naj bi se zmanjšala viskoznost mukusa.

Alternativni mehanizem delovanja acetilcisteina naj bi temeljil na sposobnosti njegove reaktivne SH skupine za vezavo kemijskih radikalov in detoksifikacijo le-teh na ta način.

Acetilcistein poleg tega prispeva k povečanju sinteze glutationa, kar je pomembno za detoksikacijo škodljivih snovi. To pojasnjuje njegovo vlogo antidota pri zastrupitvah s paracetamolom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se acetilcistein hitro in skoraj v celoti absorbira in v jetrih presnovi v farmakološko aktivni presnovek cistein ter v diacetilcistin, cistin in druge mešane disulfide.

Porazdelitev

Zaradi velikega učinka prvega prehoda je biološka razpoložljivost peroralno uporabljenega acetilcisteina zelo majhna (približno 10 %). Pri človeku so najvišje plazemske koncentracije dosežene po 1-3 urah z najvišjimi plazemskimi koncentracijami presnovka cisteina v vrednostih približno 2 mikromola/l. Ugotovljeno je bilo, da vezava acetilcisteina na beljakovine znaša približno 50 %.

Biotransformacija

Acetilcistein in njegovi presnovki se v organizmu pojavljajo v treh različnih oblikah: deloma v prosti obliki, deloma vezani na beljakovine preko šibkih disulfidnih vezi, deloma pa kot vgrajena aminokislina. Acetilcistein se izloča skoraj izključno v obliki neaktivnih presnovkov (anorganskih sulfatov, diacetilcistina) preko ledvic. Plazemski razpolovni čas acetilcisteina je približno 1 ura in je določen predvsem s hitro biotransformacijo v jetrih. Okvarjeno delovanje jeter zato vodi v podaljšanje plazemskega razpolovnega časa do 8 ur.

Izločanje

V farmakokinetičnih študijah intravenske uporabe acetilcisteina je znašal porazdelitveni volumen 0,47 l/kg (skupno) ali 0,59 l/kg (zmanjšan); za plazemski očistek je bilo ugotovljeno,

da je znašal 0,11 l/h/kg (skupno) oziroma 0,84 l/h/kg (zmanjšán). Razpolovni čas izločanja po intravenski uporabi je bil 30-40 minut, medtem ko potek izločanja sledi trifazni kinetiki (alfa, beta in končna gama faza).

Acetilcistein prehaja skozi placentó in je zaznan v popkovnični krvi. Podatkov glede izločanja v materino mleko ni.

Podatkov o prehajanju acetilcisteina skozi krvno-možgansko pregrado pri ljudeh ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka

Toksičnost enkratnega odmerka v študijah na živalih je bila majhna. Za terapevtske ukrepe pri prevelikem odmerjanju glejte poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Študije na različnih živalskih vrstah (podgana, pes), ki so trajale do enega leta, niso pokazale patoloških sprememb.

Kancerogeni in mutageni potencial

Mutagenih učinkov acetilcisteina ni pričakovati. Test v pogojih *in vitro* je bil negativen. Študije kancerogenega potenciala acetilcisteina niso bile izvedene.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah embriotoksičnosti pri kuncih in podganah niso opazili malformacij. Študije plodnosti in predporodne ali poporodne toksičnosti so bile negativne.

Acetilcistein prehaja skozi placentó pri podganah in je bil zaznan v amnijski tekočini.

Koncentracija presnovka L-cistein je višja od maternalne plazemske koncentracije v placenti in plodu do 8 ur po peroralni uporabi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza

askorbinska kislina (E300)

natrijev saharinat

aroma limone (aroma, maltodekstrin, saharoza, natrijev oktenilsukcinat škroba E1450,

askorbinska kislina E300)

aroma medu (aroma, maltodekstrin, natrijev oktenilsukcinat škroba E1450)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Pripravljeno raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po pripravi raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebine

polietilenske-aluminijaste-papirnate vrečice

Velikosti pakiranja: 6, 10, 20, 30, 60, 90 vrečic, ki vsebujejo 3 g praška.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/02013/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 6. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 4. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 1. 2019