

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FLUIMUKAN 20 mg/ml peroralna raztopina z okusom češnje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 20 mg acetilcisteina.

Pomožna snov z znanim učinkom: vsebuje 1,30 mg metilparahidroksibenzoata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

bistra, rahlo viskozna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za utekočinjanje sluzi in olajšanje izkašljevanja pri s prehladom povzročenem bronhitisu pri otrocih od 2. leta starosti, mladostnikih in odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Če ni drugače predpisano, je za zdravilo Fluimukan 20 mg/ml peroralna raztopina priporočen naslednji odmerek:

Odrasli in mladostniki, starejši od 14 let:

10 ml peroralne raztopine 2-3-krat na dan (kar ustreza 400-600 mg acetilcisteina na dan).

Otroci, stari 6-14 let:

10 ml peroralne raztopine 2-krat na dan (kar ustreza 400 mg acetilcisteina na dan).

Otroci, stari 2-5 let:

5 ml peroralne raztopine 2-3-krat na dan (kar ustreza 200-300 mg acetilcisteina na dan).

10 ml peroralne raztopine ustreza polovici merilne posodice ali 2 odmernima brizgama.

Način uporabe

Zdravilo Fluimukan se jemlje po obroku.

Zdravilo Fluimukan se lahko jemlje peroralno s pomočjo priložene brizge ali merilne posodice.

Navodila za odmerjanje s pomočjo brizge:

1. Za otroke varno zaporko steklenice odprite tako, da jo pritisnete navzdol in zavrtite v levo.
2. Potisnite priloženi perforirani čep v vrat steklenice. Če čepa ne morete popolnoma potisniti v vrat steklenice, lahko nanj namestite pokrovček in ga zavrtite. Čep povezuje brizgo s steklenico in ostane v vratu steklenice.
3. Brizgo čvrsto vstavite v odprtino čepa. Bat naj bo potisnjen v brizgo kolikor gre.
4. Steklenico previdno obrnite z brizgo navzdol, povlecite bat navzdol do višine, ki označuje predpisano število mililitrov (ml). Če v raztopini opazite zračne mehurčke, potisnite bat nazaj v brizgo in jo počasi ponovno napolnite. Če je predpisani odmerek večji od 5 ml, je treba brizgo napolniti večkrat.
5. Steklenico z brizgo ponovno postavite v pokončni položaj in izvlecite brizgo iz perforiranega čepa.
6. Vsebino lahko iz brizge izbrizgamo neposredno v otrokova usta ali na žličko, preden jo otrok zaužije. Kadar prejme otrok raztopino neposredno v usta, naj sedi vzravnano. Najbolje je, če vsebino brizge počasi izpraznimo v notranji kot ličnice, da ne bi raztopina pri požiranju zašla v sapnik.

Odmerno brizgo je treba po uporabi sirupa očistiti tako, da se jo nekajkrat napolni s čisto vodo in izprazni.

Trajanje zdravljenja

Zdravila Fluimukan se ne sme jemati dlje kot 4-5 dni brez predhodnega posvetovanja z zdravnikom.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino acetilcistein, metilparahidroksibenzoat ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- hudo poslabšanje astme
- kronična razjeda dvanajstnika in želodca.

Ker ni dovolj podatkov o odmerjanju za uporabo pri novorojenčkih, se zdravila Fluimukan 20 mg/ml peroralna raztopina ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri krajšem jemanju acetilcisteina so zelo redko poročali o pojavu hudih kožnih reakcij kot sta Stevens-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.

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).

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).

Pri otrocih, mlajših od 3 let, se lahko zdravilo uporablja le na podlagi navodil zdravnika.

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat. Povzroči lahko alergijske reakcije (tudi zakasnjene).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Uporaba aktivnega oglja lahko zmanjša učinek acetilcisteina.

Sočasna uporaba acetilcisteina ima lahko za posledico časovno povezan okrepljen učinek gliceriltrinitrata (nitroglicerina) na vazodilatacijo in zaviranje agregacije trombocitov. Če se sočasno zdravljenje z nitroglicerinom in acetilcisteinom smatra za 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.

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

Zaradi možnosti kelacijskega učinka je treba upoštevati, da lahko zdravila, ki vsebujejo soli kovin, kot so kalcij, železo in zlato, zmanjšajo biološko uporabnost acetilcisteina. V takem primeru je priporočeno, da se ta zdravila jemlje z vsaj 2-urnim časovnim zamikom.

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 cefiksime in lorakarbef.

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). Zato uporaba acetilcisteina med nosečnostjo ni priporočena.

Dojenje

Glede izločanja acetilcisteina v materino mleko ni podatkov, zato acetilcisteina ni priporočeno uporabljati med dojenjem.

Acetilcistein se sme med nosečnostjo in dojenjem uporabljati samo po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fluimukan 20 mg/ml peroralna raztopina nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

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 ponovitve 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 zaenkrat 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

Zaenkrat ni bil opažen noben primer toksičnega prevelikega odmerjanja v povezavi s peroralnimi farmacevtskimi oblikami acetilcisteina. Posameznike so 3 mesece zdravili z odmerkom 11,6 g acetilcisteina/dan, brez da bi opazili kakšne hude neželene učinke. Bolniki so prenašali peroralne odmerke do 500 mg acetilcisteina/kg telesne mase brez simptomov zastrupitve.

Simptomi zastrupitve

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

Terapevtski ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

Po potrebi glede na simptome.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Acetilcistein je derivat aminokisline cistein. Acetilcistein deluje sekretolitično in sekretomotorično v predelu dihal. Cepil naj bi disulfidne vezi med mukopolisaharidnimi verigami ter imel depolimerizajoči učinek na verige DNK (v gnojnem mukusu). Ti mehanizmi naj bi povzročili zmanjšano viskoznost mukusa.

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

Acetilcistein poleg tega povečuje sintezo glutationa, kar je pomembno za detoksikacijo škodljivih snovi. To pojasnjuje njegovo vlogo antidota pri zastrupitvah s paracetamolom.

Varovalni učinek na pogostnost in izrazitost poslabšanja bakterijske okužbe – kadar je acetilcistein uporabljen profilaktično – je opisan pri bolnikih s kroničnim bronhitisom/mukoviscidozo.

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

5.2 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 (okrog 10 %). Pri človeku so najvišje plazemske koncentracije dosežene po 1-3 urah z najvišjimi plazemskimi koncentracijami presnovka cisteina v vrednostih okrog 2 mikromola/l. Ugotovljeno je bilo, da vezava acetilcisteina na beljakovine znaša okrog 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 (zmanjšan). Razpolovni čas izločanja po intravenski uporabi je bila 30-40 minut, medtem ko potek izločanja sledi trifazni kinetiki (alfa, beta in končna gama faza).

Acetilcistein prehaja skozi placento 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

a) 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«.

b) Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

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

c) Kancerogeni in mutageni potencial

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

d) 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 placento 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

metilparahidroksibenzoat E218
natrijev benzoat E211
dinatrijev edetat
natrijev saharinat
natrijev karmelozat E466
natrijev hidroksid, 10% vodna raztopina
aroma češnje
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju: 15 dni

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po prvem odprtju:

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebine

Steklenica iz rjavega stekla (steklo tipa III) s polipropilensko navojno zaporko in priloženo peroralno brizgo z oznakama za 2,5 ml in 5 ml ter merilno posodico z oznakami za 2,5 ml, 5 ml in 10 ml.

Velikosti pakiranj: 100 ml, 200 ml peroralne raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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/14/01731/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 6. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 7. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 9. 2018