

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.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml peroralne raztopine vsebuje 1,30 mg metilparahidroksibenzoata (E 218), 1,95 mg natrijevega benzoata, do 4,8 mg natrija in do 0,1 mg benzilakohola.

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 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.

Opozorilo

Možna prisotnost vonja po žveplu ne kaže na spremembe zdravila. Vonj je značilen za učinkovino, ki jo vsebuje to zdravilo.

4.3 Kontraindikacije

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

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).

Zdravilo Fluimukan vsebuje metilparahidroksibenzoat (E 218), natrijev benzoat, natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 1,3 mg metilparahidroksibenzoata v 1 ml. Povzroči lahko alergijske reakcije (lahko zapoznele).

To zdravilo vsebuje 1,95 mg natrijevega benzoata v 1 ml. Lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

To zdravilo vsebuje do 4,8 mg natrija v 1 ml, kar je enako 0,24 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje do 0,1 mg benzilalkohola v 1 ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih. Velike količine benzilalkohola je treba uporabljati previdno in samo, če je nujno potrebno, še zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker se lahko kopiči v telesu in povzroči toksičnost (metabolično acidozo).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Antibiotiki

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.

Aktivno oglje v velikih odmerkih

Uporaba aktivnega oglja lahko zmanjša učinek acetilcisteina.

Gliceriltrinitrat

Sočasna uporaba acetilcisteina z gliceriltrinitratom (nitroglicerinom) lahko vpliva na okrepitev vazodilatacijskih učinkov in zaviranja 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.

Kombinacija z antitusiki

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

Sočasno raztapljanje oblik acetilcisteina skupaj z drugimi zdravili ni priporočeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatkov glede učinkov acetilcisteina na plodnost pri ljudeh ni na voljo. V študijah na živalih pri terapevtskih odmerkih acetilcisteina niso opazili škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

O uporabi acetilcisteina pri nosečnicah ni zadostnih kliničnih podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če je mogoče, se je treba med nosečnostjo uporabi zdravila izogibati in ga uporabiti samo po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Dojenje

Podatkov o izločanju acetilcisteina in njegovih presnovkov v materino mleko ni na voljo. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Zdravilo se sme uporabljati med dojenjem samo po skrbni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fluimukan 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)

Organski sistem	Neželeni učinki			
	Občasni	Redki	Zelo tedki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije		anafilaktični šok, anafilaktične/ anafilaktoidne reakcije	
Bolezni živčevja	glavobol			
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus			
Srčne bolezni	tahikardija			
Žilne bolezni			krvavitve	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem, dispneja		
Bolezni prebavil	bruhanje, driska, stomatitis,	dispepsija		

	bolečine v trebuhu, navzea			
Bolezni kože in podkožja*	urtikarija, izpuščaj, angioedem, srbenje, eksantem			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura			edem obraza
Preiskave	hipotenzija			

* V zelo redkih primerih so v povezavi s sočasno uporabo acetilcisteina poročali o pojavu Steven-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. V večini od teh poročanih primerov je bilo sočasno uporabljeno vsaj še eno dodatno zdravilo, ki bi lahko vplivalo na okrepitev opisanih vplivov na kožo in sluznice.

Če se pojavijo nenormalnosti na koži ali sluzničnih membranah, 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.

To zdravilo vsebuje metilparahidroksibenzoat, ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije (lahko zapoznele).

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.

- a) Simptomi zastrupitve
Preveliko odmerjanje lahko povzroči gastrointestinalne simptome kot so navzea, bruhanje in driska. Pri dojenčkih obstaja tveganje za pojav hipersekrecije.
- b) 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 aminokislina 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.

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 (E 218)
natrijev benzoat (E 211)
dinatrijev edetat
natrijev saharinat
natrijev karmelozat (E 466)
natrijev hidroksid, 10% vodna raztopina
aroma češnje (vsebuje benzilalkohol)
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:

Steklenica: 100 ml, 200 ml peroralne raztopine.

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/14/01731/001-002

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

19. 1. 2020