

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

FLUIMUKAN DIREKT 600 mg peroralni prašek v vrečici

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 600 mg acetilcisteina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečica vsebuje 0,5 mg aspartama in do 527 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralni prašek

Bel do rahlo rumenkast prašek s hitro razpadajočimi aglomerati, če so prisotni, z vonjem po robidnicah in morda rahlo po žveplu.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Sekretolitično zdravljenje akutnih in kroničnih bronhopulmonalnih boleznih pri odraslih, pri katerih je potrebno zmanjšanje viskoznosti bronhialne sluzi za lažje izkašljevanje.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Fluimukan Direkt samo za odrasle je: ena vrečica enkrat na dan (kar ustreza 600 mg acetilcisteina na dan).

Zdravilo Fluimukan Direkt ni primerno za uporabo pri mladostnikih in otrocih, saj so zanje na voljo druge primerne farmacevtske oblike.

Način uporabe

Peroralni prašek iz ene vrečice je treba stresti neposredno na jezik. Peroralni prašek spodbuja izločanje sline, zato se preprosto pogoltne. Peroralnega praška se pred zaužitjem ne sme žvečiti.

Peroralni prašek se lahko vzame brez vode.

Starejši in oslabei bolniki

Bolniki z zmanjšanim refleksom kašlja (starejši in oslabei bolniki) naj peroralni prašek vzamejo zjutraj.

Trajanje uporabe

Zdravilo Fluimukan Direkt se brez nasveta zdravnika ne sme jemati dlje kot 14 dni.

Če se simptomi ne izboljšajo v 4 do 5 dneh ali se celo poslabšajo, se posvetujte 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 ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Otroci, mlajši od 2 let.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

V časovni povezavi z jemanjem acetilcisteina so zelo redko poročali o pojavu hudih kožnih reakcij, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in Lyellov sindrom. V večini primerov so kot verjetnejši vzrok mukokutanega sindroma prepoznali vsaj eno drugo zdravilo. Ob novonastalih spremembah na koži in sluznicah se je treba nemudoma posvetovati z zdravnikom in takoj prekiniti jemanje acetilcisteina (glejte tudi poglavje 4.8).

Pri bolnikih z bronhialno astmo se lahko pojavijo bronhospazmi. Če se pojavi bronhospazem, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti.

Previdnost se svetuje pri bolnikih s peptičnim ulkusom v anamnezi, zlasti kadar se zdravilo uporablja sočasno z drugimi zdravili, za katere je znano, da dražijo sluznico prebavil.

Previdnost se svetuje pri bolnikih s histaminsko intoleranco. Pri teh bolnikih se odsvetuje dolgotrajno zdravljenje, saj acetilcistein vpliva na presnovo histamina in lahko privede do simptomov intolerance (npr. glavobola, vazomotoričnega rinitisa, srbenja).

Uporaba acetilcisteina, zlasti na začetku zdravljenja, lahko privede do utekočinjanja in posledično povečanega volumna bronhialnih izločkov. Če bolnik ni sposoben izkašljati zadostne količine izločkov, je treba uvesti ustrezne ukrepe (kot sta položajna drenaža in aspiracija).

#### Pediatrična populacija

Mukolitiki lahko zamašijo dihalne poti otrok, mlajših od 2 let, zaradi fizioloških značilnosti dihalnih poti pri tej starostni skupini in omejeni zmožnosti izkašljevanja sluzi. Zato se mukolitiki ne smejo uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let.

Zdravilo Fluimukan Direkt vsebuje aspartam, sorbitol in natrij.

To zdravilo vsebuje 0,5 mg aspartama v eni vrečici. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo.

To zdravilo vsebuje do 527 mg sorbitola v eni vrečici. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### *Kombinacija z antitusiki*

Zdravila, ki zmanjšajo refleks kašlja, se ne smejo uporabljati sočasno z acetilcisteinom.

### *Antibiotiki*

Dosedanja poročila o inaktivaciji antibiotikov (tetraciklinov (razen doksiciklina), cefalosporina, aminoglikozidov, penicilinov) zaradi uporabe acetilcisteina se nanašajo izključno na poskuse in vitro, pri katerih so zadevne učinkovine neposredno zmešali. Vendar je treba zaradi varnostnih razlogov peroralne antibiotike dajati ločeno, vsaj z 2-urnim presledkom. To ne velja za cefiksim in lorakarbef.

### *Aktivno oglje v velikih odmerkih*

Uporaba aktivnega oglja lahko zmanjša učinek acetilcisteina.

### *Acetilcistein/gliceriltrinitrat (nitroglicerín)*

Sočasna uporaba acetilcisteina lahko vpliva na okrepitev vazodilatacijskih učinkov in zaviranje strjevanja krvnih ploščic v povezavi z gliceriltrinitratom (nitroglicerinom). 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 pri določanju laboratorijskih parametrov*

- Acetilcistein lahko vpliva na kolorimetrično merjenje vsebnosti salicilatov.
- Pri urinskih preiskavah lahko acetilcistein vpliva na rezultate določanja ketonskih teles.

Raztapljanje zdravil, ki vsebujejo acetilcistein skupaj z drugimi zdravili ni priporočljivo.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Plodnost*

V študijah na živalih niso opazili vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

### *Nosečnost*

O izpostavljenosti nosečnic acetilcisteinu ni na voljo dovolj kliničnih podatkov. Eksperimentalne študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod in postnatalni razvoj (glejte tudi poglavje 5.3). Acetilcistein prehaja placento. Podatki, ki so na voljo, pa ne kažejo na tveganje za otroka. Acetilcistein se sme v nosečnosti uporabljati samo po skrbni oceni razmerja med tveganji in koristmi.

### *Dojenje*

Ni podatkov o izločanju v materino mleko. Acetilcistein se sme med dojenjem uporabljati samo po skrbni oceni razmerja med tveganji in koristmi.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ni znano, da bi acetilcistein vplival na sposobnost vožnje ali upravljanje strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

Ovrednotenje neželenih učinkov temelji na naslednjih podatkih o pogostnosti:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

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

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

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

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Neželeni učinki			
	občasni	redki	zelo redki	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	Hipotenzija		Krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Bronhospazem, dispneja		
Bolezni prebavil	Bruhanje, driska, stomatitis, bolečine v trebuhu, navzea	Dispepsija		
Bolezni kože in podkožja**			Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zvišana telesna temperatura			Edem obraza

\*Preobčutljivostne reakcije vključujejo npr. angioedem, pruritus (srbenje), urtikarijo in izpuščaj (eksantem).

\*\*V zelo redkih primerih so v povezavi s sočasno uporabo acetilcisteina poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom).

V večini teh primerov so kot verjetnejši vzrok mukokutanega sindroma prepoznali vsaj eno drugo zdravilo (glejte poglavje 4.4).

Ob ponovnem pojavu sprememb na koži in sluznicah se je treba takoj posvetovati z zdravnikom in nemudoma prekiniti jemanje acetilcisteina.

Poleg tega so v povezavi z jemanjem acetilcisteina zelo redko poročali o pojavu krvavitev, delno s preobčutljivostnimi reakcijami. V različnih študijah so potrdili zmanjšano agregacijo trombocitov v prisotnosti acetilcisteina. Klinični pomen tega pojava do zdaj še ni jasen.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V povezavi s peroralnimi farmacevtskimi oblikami acetilcisteina še niso opazili primerov toksičnega prevelikega odmerjanja. Prostovoljci so v obdobju 3 mesecev prejeli odmerke 11,6 g acetilcisteina/dan, ne da bi opazili kakršne koli hude neželene učinke. Pri peroralnih odmerkih do 500 mg acetilcisteina/kg telesne mase niso opazili simptomov zastrupitve.

Na voljo so izkušnje z intravensko uporabo acetilcisteina za zdravljenje zastrupitev s paracetamolom pri ljudeh z največjimi dnevnimi odmerki do 30 g acetilcisteina.

##### Simptomi zastrupitve

- Preveliko odmerjanje lahko privede do prebavnih simptomov, kot so navzea, bruhanje in driska.
- Pri dojenčkih obstaja tveganje za pojav hipersekrecije.

##### Terapevtski ukrepi ob prevelikem odmerjanju

- Po potrebi glede na simptome.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje kašlja in prehlada; mukolitiki

Oznaka ATC: R05CB01

Acetilcistein je derivat aminokislina cisteina. Acetilcistein deluje sekretolitično in mukoregulatorno v predelu dihal. Domneva se, da cepi disulfidne vezi med mukopolisaharidnimi verigami in deluje depolimerizajoče na verige DNA (v gnojni sluzi). Zaradi teh mehanizmov se zmanjša viskoznost sluzi.

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

Acetilcistein prispeva tudi k povečani sintezi glutationa, kar je pomembno pri razstrupljanju škodljivih snovi. To pojasnjuje njegov učinek protistrupa pri zastrupitvi s paracetamolom.

#### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

##### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi se acetilcistein hitro in skoraj popolnoma absorbira.

Zaradi zelo velikega učinka prvega prehoda je biološka uporabnost peroralno uporabljenega acetilcisteina zelo majhna (približno 10 %). Pri človeku so največje koncentracije v plazmi dosežene po 1–3 urah, največje koncentracije presnovka cisteina v plazmi pa so v območju okoli 2 mikromol/l.

##### *Porazdelitev*

V farmakokinetičnih študijah po intravenski uporabi acetilcisteina je bilo ugotovljeno, da je porazdelitveni volumen 0,47 l/kg (skupen) oziroma 0,59 l/kg (zmanjšan). Ugotovljeno je bilo, da je vezava acetilcisteina na beljakovine približno 50 %.

Acetilcistein prehaja skozi placento in je bil zaznan v popkovnični krvi. Ni podatkov glede izločanja v materino mleko.

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

#### *Biotransformacija*

Acetilcistein se v jetrih hitro presnovi v cistein, farmakološko aktivni presnovek, ter v diacetilcistin, cistin in druge mešane disulfide. Acetilcistein in njegovi presnovki se v organizmu pojavljajo v treh različnih oblikah: delno v prosti obliki, delno vezani na beljakovine z nestabilnimi disulfidnimi vezmi in delno kot vgrajena aminokislina.

#### *Izločanje*

Acetilcistein se izloča skoraj izključno v obliki neaktivnih presnovkov (anorganskih sulfatov, diacetilcistina) skozi ledvice. V farmakokinetičnih študijah po intravenski uporabi je bilo za plazemski očistek acetilcisteina ugotovljeno, da znaša 0,11 l/h/kg (skupno) oziroma 0,84 l/h/kg (zmanjšan). Razpolovni čas izločanja po intravenski uporabi je 30–40 minut, pri čemer izločanje sledi trifazni kinetiki (alfa, beta in končna gama faza).

Plazemski razpolovni čas acetilcisteina je približno 1 ura in je določen predvsem s hitro biotransformacijo v jetrih. Oslabljeno delovanje jeter zato privede do podaljšanega razpolovnega časa v plazmi, do 8 ur.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### *Akutna toksičnost*

Pri poskusih na živalih je bila akutna toksičnost majhna. Za zdravljenje prevelikega odmerjanja glejte poglavje 4.9.

#### *Kronična toksičnost*

Študije pri različnih živalskih vrstah (podganah, psih) s trajanjem do enega leta niso pokazale patoloških sprememb.

#### *Kancerogeni in mutageni potencial*

Mutagenih učinkov acetilcisteina ni pričakovati. Preskus *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 ter perinatalne in postnatalne toksičnosti so bile negativne. Acetilcistein pri podganah prehaja skozi placento in so ga zaznali v amnijski tekočini (plodovnici). Koncentracija presnovka L-cistein je v placenti in plodu višja do 8 ur po peroralni uporabi od maternalne plazemske koncentracije.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

gliceriltripalmitat  
polisorbat 65  
sorbitol (E420)  
ksilitol  
citronska kislina  
natrijev dihidrogencitrat  
magnezijev citrat

natrijev karmelozat  
aspartam (E951)  
aroma robidnic »B« (vsebuje vanilin; maltodekstrin; glukonolakton; sorbitol; silicijev dioksid,  
koloidni, brezvodni; manitol (E421); magnezijev karbonat)  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Peroralni prašek je pakiran v laminirane vrečice iz aluminijaste in papirnate folije, ki so vložene v škatlo.

Ena vrečica vsebuje 1,6 g praška.

Velikosti pakiranja: 8, 10, 14, 20, 30, 60, 90 vrečic

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/17/2368/001-007

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10. 8. 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6. 1. 2021