

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fluimucil[®], 300 mg/3 mL, rastvor za injekciju

INN: acetilcistein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sa 3 mL rastvora za injekciju sadrži 300 mg acetilcisteina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijuma

Jedna ampula sa 3 mL rastvora za injekciju sadrži 1,9 mmol (42,9 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor, slabog mirisa na sumpor u ampulama od tamnog stakla, sa obeleženim delom za otvaranje ampule u vidu prstena i obojene tačke.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje respiratornih poremećaja praćenih prekomernim stvaranjem gustog i viskoznog sekreta: akutni bronhitis, hronični bronhitis i njegove egzacerbacije, emfizem pluća, mukoviscidoza i bronhiektazija.

4.2. Doziranje i način primene

Intravenska primena:

Odrasli:

1-2 puta dnevno 1 ampula leka Fluimucil i.v. (300-600 mg acetilcisteina na dan).

Deca 6-14 godina:

1-2 puta na dan ½ ampule leka Fluimucil i.v. (150-300 mg acetilcisteina na dan).

Kod dece mlađe od 6 godina treba oralno primenjivati lek. U slučaju parenteralne primene leka kod dece mlađe od 6 godina doza acetilcisteina je 10 mg/kg.

Inicijalna doza: Fluimucil rastvor za injekciju razblažiti u odnosu 1:1 sa 0,9% rastvorom NaCl ili 5% rastvorom glukoze. Navedene doze bi trebalo primeniti kao sporu infuziju.

Dužina lečenja zavisi od prirode i težine bolesti. Kod hroničnih stanja terapija traje duže.

Lek se može primeniti intravenski kod onih pacijenata kod kojih oralna primena leka nije moguća.

Inhalacija aerosola:

Raspršiti nerazblažen rastvor iz jedne ampule 1-2 puta dnevno, 5-10 dana. Doza se može prilagoditi shodno kliničkom stanju i terapijskom odgovoru.

Preporučuje se primena u raspršivaču pod pritiskom.

Endobronhijalna instilacija:

Primeniti (koristeći permanentne tube, bronhoskop itd.) jednu ampulu, 1-2 puta dnevno, ili prema potrebi.

Endaurikularna primena ili ispiranje telesnih šupljina

Uobičajena doza je ½ - 1 ampule.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Deca mlađa od 2 godine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotreba acetilcisteina, naročito na početku terapije, može da dovede do omekšavanja i razvodnjavanja prekomerne količine sekreta. Zbog toga kod pacijenata sa smanjenom sposobnošću iskašljavanja treba primeniti posturalnu drenažu i sukciju sekreta da bi se izbegla njegova retencija.

Acetilcistein se intravenski može primenjivati isključivo pod strogim medicinskim nadzorom. Mogućnost za pojavu neželjenih dejstava je veća ukoliko se ubrizgava prebrzo ili u prevelikoj dozi. Zato se preporučuje striktno pridržavanje uputstava datih u odeljku 4.2 „Doziranje i način primene“.

Veoma retko su zabeležene ozbiljne kožne reakcije kao što su slučajevi Stevens-Johnson-ovog i Lyell-ovog sindroma (toksična epidermalna nekroliza) koje su bile vremenski povezane sa primenom acetilcisteina. U slučaju pojave reakcija na koži i sluzokoži, potrebno je prekinuti terapiju acetilcisteinom i odmah se javiti lekaru (videti odeljak 4.8).

Lek treba oprezno primenjivati kod osoba koje boluju ili su bolovala od gastričnog i duodenalnog ulkusa, posebno ako se primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji oštećuju želudac.

Fluimucil treba pažljivo primenjivati kod osoba obolelih od bronhijalne astme.

Postoji mogućnost povećanog rizika od anafilaktoidne reakcije kod pacijenata sa istorijom atopije i bronhijalne astme.

Potrebno je nadgledati pacijenta za vreme terapije i ukoliko dođe do bronhospazma (paradoksalan bronhospazam), lečenje se mora odmah prekinuti.

Intolerancija na histamin

Potrebna je oprez pri primeni kod pacijenata sa intolerancijom na histamin (*Histamine Intolerance, HIT*). Kod ovih pacijenata treba izbegavati dužu primenu leka jer Fluimucil može da utiče na metabolizam histamina i dovede do pojave simptoma intolerancije kao što su glavobolja, curenje iz nosa, svrab.

Anafilaktoidne reakcije

Prilikom terapije acetilcisteinom može doći do reakcije preosetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Tokom ovog perioda pacijenta treba pažljivo nadgledati i ustanoviti potencijalne reakcije preosetljivosti ili anafilaktoidne reakcije.

Promene u vrednostima laboratorijskih analiza

Acetilcistein može uticati na rezultat kolorimetrijske analize salicilata.

Acetilcistein može uticati na rezultate određivanja ketonskih tela u urinu.

Pedijatrijska populacija

Za decu i adolescente važe ista upozorenja i mere opreza kao i za odrasle osobe.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Fluimucil

Ovaj lek sadrži 1,9 mmol (42,9 mg) natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenta koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa drugim lekovima

Studije o interakciji su sprovedene samo kod odraslih pacijenata.

Acetilcistein/Antitusici

U slučaju primene ovog leka sa antitusicima, može kao posledica smanjenog refleksa kašlja doći do retencije sekreta i njegovog nagomilavanja, tako da veoma pažljivo treba razmotriti indikaciju koja opravdava njihovu zajednicku primenu.

Acetilcistein/Antibiotici

Dosadašnji podaci o smanjenom dejstvu antibiotika (tetraciklini, aminoglikozidi, penicilin) pod uticajem acetilcisteina odnose sa samo na *in vitro* ispitivanja gde su se rastvori antibiotika direktno mešali sa rastvorom acetilcisteina. Zbog toga ne treba mešati rastvor acetilcisteina sa drugim lekovima.

Acetilcistein/ Nitroglicerina

Pokazalo se da istovremena primena nitroglicerina sa lekom Fluimucil pojačava njegovo vazodilatatorno dejstvo što izaziva značajnu hipotenziju i dilataciju temporalne arterije, što dovodi do napada glavobolje. Acetilcistein, takođe, pojačava i antiagregaciono dejstvo nitroglicerina.

Ukoliko je neophodno zajedno primeniti nitroglicerina i acetilcistein potrebno je pratiti pacijenta usled mogućnosti pojave teške hipotenzije i upozoriti ga da napad glavobolje može biti znak pojave hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Ne postoje adekvatni klinički podaci o primeni acetilcisteina u trudnoći. Studije na životinjama nisu ukazale na postojanje reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3.) Primena acetilcistein tokom trudnoće može da se razmotri, ukoliko je neophodno.

Dojenje:

Nije poznato da li se acetilcistein izlučuje u majčino mleko.

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija acetilcisteinom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije acetilcisteinom za ženu.

Plodnost

Nema podataka o uticaju acetilcisteina na plodnost kod ljudi. Studije na životinjama nisu pokazale štetne efekte acetilcisteina na plodnost (videti odeljak 5.3)

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Fluimucil nema uticaja na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva acetilcisteina uglavnom su anafilaktoidna reakcija, reakcije preosjetljivosti čija su najčešća obeležja: urtikarija, osip, svrab.

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Lokalna primena:

Klasa sistema organa	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Bronhospazam, rinoreja
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis, povraćanje, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija, osip, pruritus

Parenteralna primena

Klasa sistema organa	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktički šok, anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, reakcije preosetljivosti
Kardiološki poremećaji	Tahikardija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Bronhospazam, dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem, urtikarija, crvenilo, osip, pruritus
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Edem lica
Ispitivanja	Hipotenzija, produženo protrombinsko vreme

Veoma retki slučajevi ozbiljnih poremećaja kože, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza) koje su bile vremenski povezane sa primenom acetilcisteina. Iako je u većini slučajeva bio prisutan još jedan suspektan lek, u slučaju bilo kakvih promena na koži i sluzokoži najbolje je što pre konsultovati lekara i odmah prekinuti terapiju acetilcisteinom.

Neke studije su pokazale da dolazi do smanjenja agregacije trombocita za vreme uzimanja acetilcisteina, ali nije utvrđen klinički značaj ove pojave.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Parenteralna primena:

Simptomi

Simptomi predoziranja su po prirodi slični anafilaktoidnim reakcijama opisanim u odeljku 4.8 „Neželjena dejstva“, ali mogu biti i jače izraženi.

Terapija

Potrebno je odmah prekinuti infuziju, primeniti simptomatsku terapiju i reanimaciju. Ne postoji specifičan antidot. Acetilcistein se može ukloniti dijalizom.

Inhalacija i endobronhijalna primena

Nema izveštaja o slučajevima predoziranja acetilcisteinom prilikom inhalacije ili endobronhijalne primene. Prekomerne doze unete inhalacijom ili endobronhijalnim putem mogu prekomerno povećati fluidnost sekreta. U tom slučaju je neophodna bronhoaspiracija, naročito kod pacijenata sa nedovoljnim ili potisnutim refleksom kašlja i ekspiratorije.

Simptomi predoziranja kod pedijatrijske populacije su isti kao i kod odraslih osoba. Terapija se izvodi na način opisan za odrasle osobe.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi protiv kašlja i prehlade; Mukolitici

ATC šifra: R05CB01

Acetilcistein, aktivna supstanca leka Fluimucil, ispoljava intenzivno mukolitičko - fluidizirajuće dejstvo na mukus (sluzokožu) i mukopurulentne sekrete. Ovaj mukolitički efekat acetilcisteina se zasniva na depolimerizaciji (otvaranju disulfidnih veza) mukoproteinskih kompleksa i nukleinskih kiselina koje obezbeđuju viskoznost staklastoj i purulentnoj komponenti sputuma i drugih sekreta.

Osim toga, acetilcistein ispoljava direktno antioksidativno dejstvo s obzirom na to da poseduje slobodnu tiolsku (-SH) nukleofilnu grupu koja je u stanju da direktno stupa u interakciju sa elektrofilnom grupom oksidativnih radikala. Naročito su interesantna nedavna saznanja da acetilcistein sprečava inaktivaciju alfa-antitripsina, enzima koji inhibiše elastazu. Ovo dejstvo se odvija preko hipohlorne kiseline (HOCl), moćnog oksidativnog sredstva koji stvara enzim mijeloperoksidaza u aktiviranim fagocitima.

Osim toga, zahvaljujući svojoj molekularnoj strukturi, acetilcistein može lako da prođe kroz ćelijske membrane. Unutar ćelije, acetilcistein se deacetiluje do L-cisteina, jedne amino-kiseline potrebne za sintezu glutaciona (GSH).

GSH je jedan visoko reaktivni tripeptid koji je veoma rasprostranjen u različitim tkivima životinja, a igra ključnu ulogu u održavanju funkcionalnog kapaciteta kao i morfološkog integriteta ćelija, s obzirom na to da predstavlja najvažniji zaštitni endocelularni mehanizam protiv oksidantnih radikala, bilo egzogenih, bilo endogenih, kao i protiv brojnih citotoksičnih supstanci.

Ova svojstva čine Fluimucil posebno podesnim za lečenje akutnih i hroničnih poremećaja respiratornog sistema praćenih stvaranjem gustog, viskoznog i mukopurulentnog sekreta.

Acetilcistein ima primarnu ulogu u održavanju adekvatnog nivoa GSH, doprinoseći na taj način zaštiti ćelija od štetnih agenasa koji bi, putem progresivnog smanjenja GSH, bili u stanju da ispolje svoje citotoksično dejstvo.

Zbog svog antioksidativnog dejstva i kao prekursor endocelularnog glutaciona, acetilcistein ima protektivno dejstvo na respiratorne puteve, tako što sprečava oštećenje tkiva oksidacionim preparatima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Oralna primena

Kod ljudi se acetilcistein u potpunosti resorbuje nakon oralne primene. Zbog metabolizma u zidu creva i efekta prvog prolaska, bioraspoloživost oralno uzetog acetilcisteina je veoma niska (približno 10%). Nisu zabeležene razlike za različite farmaceutske oblike. Kod pacijenata sa različitim respiratornim ili srčanim bolestima, maksimalna koncentracija u plazmi se postiže između jednog i tri sata nakon primene, a ostaje visoka i tokom 24 sata.

Distribucija:

Maksimalne koncentracije u plazmi su dostignute već nakon 2-3 sata.

Pronađeno je da je koncentracija nepromenjenog leka u plućnom tkivu 5 sati nakon primenjene doze slična onoj pronađenoj u plazmi. Acetilcistein se distribuira i u nepromenjenom (20%) i metabolizovanom (aktivnom) (80%) obliku i uglavnom se može naći u jetri, bubrezima, plućima i bronhijalnim sekretima.

Zapremina distribucije acetilcisteina je u rasponu od 0,33 do 0,47 L/kg. Vezivanje za proteine plazme je oko 50% četiri sata nakon primenjene doze i smanjuje se na 20% u toku 12 sati.

Nema podataka o tome da li acetilcistein prolazi krvno-moždanu barijeru ili se izlučuje u majčino mleko.

Acetilcistein prolazi kroz placentu.

Biotransformacija

Acetilcistein se podvrgava brzom i obimnom metabolizmu u zidu creva i jetri nakon oralne primene.

Dobijeno jedinjenje, cistein, smatra se aktivnim metabolitom. Posle ove faze transformacije, acetilcistein i cistein dele isti metabolički put.

Bubrežni klirens može predstavljati oko 30% ukupnog telesnog klirensa. Posle oralne primene terminalno poluvreme eliminacije je 6,25 sati.

Eliminacija

Posle jedne intravenske doze acetilcisteina, koncentracija acetilcisteina u plazmi pokazuje više eksponencijalno opadanje sa krajnjim poluvremenom eliminacije ($T_{1/2}$) od 5,6 sati. Bubrežni klirens je definisan na 0,11 L/h/kg i može iznositi oko 30% ukupnog klirensa.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika acetilcisteina proporcionalna je primenjenoj dozi u rasponu doza između 200-3200 mg/m² za PIK i C_{max}.

Pedijatrijska populacija

Srednje terminalno poluvreme eliminacije acetilcisteina je kod novorođenčadi duže (11 sati) nego kod odraslih (5,6 sati). Nisu dostupne informacije za druge starosne grupe.

Insuficijencija jetre

Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, povezane sa alkoholnom cirozom (Child-Pugh ocena 7-13) ili bilijarnom cirozom, primarnom ili sekundarnom (Child-Pugh ocena 5-7), poluvreme eliminacije ($T_{1/2}$) se povećalo za 80% eliminacija se smanjila za 30% u poređenju sa kontrolnom grupom.

Bubrežna insuficijencija

Nema podataka o farmakokinetici acetilcisteina kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci koji su zasnovani na konvencionalnim studijama farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenim dozama, genotoksičnosti i toksičnosti za reprodukciju i razvoj ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Za acetilcistein je karakteristična naročito niska toksičnost. LD₅₀ kod pacova i miševa je veća od 10 g/kg pri oralnoj primeni. Pri intravenskoj primeni, LD₅₀ kod pacova je 2,8 g/kg, a kod miševa je 4,6 g/kg. Zapažena je dobra podnošljivost pri produženom 12-to nedeljnom lečenju pacova oralnim dozama 1 g/kg/dnevno.

Kod pasa, oralna primena 300 mg/kg/dnevno u toku 1 godine nije dovela ni do kakvih toksičnih reakcija.

Primena velikih doza acetilcisteina kod skotnih pacova i kunića nije uticala na rađanje potomstva sa bilo kakvim malformacijama.

Oralna primena acetilcisteina u količini/dozi koja se smatra odgovarajućom (u odnosu na preporučenu dozu za čoveka) za mužjake pacova, tokom 15 nedelja nije uticala na plodnost ili opšte reproduktivne performanse životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Zbog mogućnosti hemijske reakcije acetilcisteina sa određenim materijalima (guma, gvožđe, bakar), preporučuje se upotreba staklene ili plastične opreme za aerosol, kao i obavezno pranje opreme nakon upotrebe.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah

Rok upotrebe nakon razblaženja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja i prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla tip I (Tip I prema Ph.Eur.), sa obeleženim delom za otvaranje ampule u vidu prstena i obojene tačke, u kojoj se nalazi 3 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi plastični uložak sa 5 ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BONIFAR DOO NOVI BEOGRAD,

Novi Beograd, Bulevar Zorana Đinđića 64a

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04439-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.07.1998.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2020.