

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Mukobel[®], 200 mg, šumeće tablete

INN: acetilcistein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna šumeća tableta leka Mukobel, 200 mg sadrži: acetilcistein 200 mg.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna šumeća tableta sadrži 166,6 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta.

Izgled tablete: okrugle, ravne, tablete, bele do skoro bele boje.

Izgled rastvora nakon rastvaranja: blago opalescentan, bezbojan rastvor.

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, bronhiektazija.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

Jednu šumeću tabletu leka Mukobel rastvoriti prema uputstvu, 2-3 puta dnevno.

Deca od 6 do 12 godina:

Jednu šumeću tabletu leka Mukobel rastvoriti prema uputstvu, 1-2 puta dnevno.

Trajanje lečenja:

Kod akutnih simptoma lečenje se primenjuje 5 do 10 dana. Ako nema poboljšanja, mora se potražiti savet lekara. Kod hroničnih simptoma lečenje se može nastaviti tokom nekoliko meseci, uz kontrolu lekara.

Pedijatrijska populacija

Ova formulacija leka nije pogodna za decu uzrasta od 2 do 6 godina, a ne sme se primenjivati kod dece mlađe od 2 godine.

Način primene:

Rastvoriti šumeću tabletu leka Mukobel u pola čaše vode, promešati kašičicom ako je potrebno i popiti bez prekomernog odlaganja.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na acetilcistein ili na bilo koju drugu od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1);
- Primena kod dece mlađe od dve godine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijente sa bronhijalnom astmom treba pažljivo pratiti tokom terapije. Ukoliko se javi bronhospazam, primena acetilcisteina se mora odmah obustaviti i započeti odgovarajuće lečenje.

Savetuje se oprez prilikom upotrebe ovog leka kod pacijenata sa ulkusom u anamnezi, posebno ako se istovremeno primenjuje sa drugim lekovima za koje je poznato da nadražuju sluzokožu gastrointestinalnog trakta.

Veoma retko je zabeležena pojava ozbiljnih neželjenih reakcija na koži kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom i *Lyell-ov* sindrom koje su bile vremenski povezane sa primenom acetilcisteina. Iako je u većini slučajeva u nastanku pomenutih mukokutanih sindroma bio prisutan bar još jedan istovremeno primenjen lek. Ukoliko se pojave nove promene na koži i sluzokoži, potrebno je odmah potražiti savet lekara i prekinuti sa primenom acetilcisteina.

Primena acetilcisteina, naročito na početku terapije, može dovesti do razvodnjavanja bronhijalnog sekreta, a time i do povećanja količine bronhijalnog sekreta. Ukoliko pacijent ima poteškoće sa iskašljavanjem, potrebno je sprovesti posturalnu drenažu i aspiraciju bronhijalnog sekreta.

Kod dece mlađe od 2 godine, mukolitici mogu dovesti do bronhijalne opstrukcije zbog fizioloških karakteristika disajnih puteva u ovoj uzrasnoj grupi i njihove ograničene sposobnosti iskašljavanja sekreta. Zbog toga su mukolitici kontraindikovani kod dece mlađe od 2 godine (videti odeljak 4.3.).

Acetilcistein može uticati na metabolizam histamina. Zato je potreban oprez kada se lek Mukobel primenjuje kao dugotrajna terapija kod pacijenata sa intolerancijom na histamin jer se mogu javiti simptomi preosetljivosti (svrab, vazomotorni rinitis, svrab).

Blag miris sumpora je karakterističan za aktivnu supstancu leka, acetilcistein i ne ukazuje ni na kakvu promenu samog leka.

Lek Mukobel, šumeća tableta sadrži 166,6 mg natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa drugim lekovima

Ne preporučuje se mešanje rastvora leka Mukobel sa drugim lekovima.

Dostupni podaci o interakciji antibiotika i acetilcisteina, odnose se na *in vitro* ispitivanja, pokazali su smanjenu aktivnost antibiotika nakon kombinacije ovih dveju supstanci. U svakom slučaju kao mera predostrožnosti preporučuje se uzimanje oralnih antibiotika i acetilcisteina u razmaku od najmanje dva sata. Navedeno se ne odnosi na lorakarbef.

Zbog oslabljenog refleksa kašlja, istovremena primena antitustika i acetilcisteina za posledicu može imati akumulaciju bronhijalnog sekreta.

Acetilcistein može pojačati vazodilatatorni uticaj nitroglicerina. Preporučuje se oprez prilikom istovremene primene.

Aktivni ugalj može umanjiti dejstvo acetilcisteina smanjujući njegovu resorpciju.

Istovremena primena acetilcisteina i karbamazepina može dovesti do smanjenja koncentracija karbamazepina u plazmi sa povećanim rizikom od napada.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su sprovedene samo na odraslim osobama.

Interakcije sa rezultatima laboratoriskih testova

Acetilcistein može uticati na rezultat kolorimetrijske analize salicilata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih kliničkih podataka o primeni acetilcisteina kod trudnica.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti takođe odeljak 5.3). Primenu acetilcisteina tokom trudnoće treba izbegavati ako je moguće i tek nakon stroge procene odnosa korisiti i rizika.

Dojenje

Nije poznato da li se acetilcistein/metaboliti izlučuju u majčino mleko. Nema dovoljno podataka o uticaju acetilcisteina kod odojčadi koju doje žene koje su koristile ovaj lek. Lek Mukobel, šumeće tablete mogu se koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju acetilcisteina na plodnost kod ljudi. U studijama na životinjama nisu pronađeni neželjena dejstva na plodnost, pri terapijskim dozama acetilcisteina (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Acetilcistein nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Prilikom oralne upotrebe acetilcisteina najčešće se javljaju gastrointestinalna neželjena dejstva. Prijavljivane su i reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktički šok, anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, bronhospazam, angioedem, osip i svrab.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U sledećoj tabeli prikazana su neželjena dejstva, navedena prema klasi sistema organa i kategoriji učestalosti: (veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($> 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10.000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva
----------------------	-------------------

	Povremeno ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)	Veoma retko ($< 1/10000$)	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost		Anafilaktički šok, anafilaktička/ anafilaktoidna reakcija	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja			
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus			
Kardiološki poremećaji	Tahikardija			
Vaskularni poremećaji			Krvarenje	
Respiratorni, torakalni i mediјastinalni poremećaji		Bronhospazam, dispneja		
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, dijareja	Dispepsija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija, osip, angioedem, pruritus			Edem lica
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija			
Ispitivanja	Smanjenje arterijskog pritiska			Smanjena agregacija trombocita*

*Videti: opis odabranih neželjenih dejstava

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neke studije su pokazale da dolazi do smanjenja agregacije trombocita tokom primene acetilcisteina.

Klinički značaj ovih studija još nije utvrđen.

Prijavlјivanje neželjenih reakcija

Prijavlјivanje 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. Preoziranje

Primena dnevne doze od 11,2 g acetilcisteina u trajanju od tri meseca kod zdravih dobrovoljaca, nije izazvala nikakve teške neželjene reakcije. Oralne doze primenjene do 500 mg acetilcisteina /kg telesne mase su se dobro podnosile, bez znakova intoksikacije.

Simptomi

Predoziranje može izazvati gastrointestinalne simptome kao što su mučnina, povraćanje i dijareja.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot za acetilcistein, primeniti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi protiv kašlja i prehlade; mukolitik

ATC šifra: R05CB01

Acetilcistein ispoljava intenzivno mukolitičko - fluidizirajuće dejstvo na mukozne i mukopurulentne sekrete. Mukolitičko dejstvo acetilcisteina se zasniva na depolimerizaciji (kidanje 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 1- antitripsina (enzima koji inhibiše elastazu) hipohlornom kiselinom (HOCl) koja je moćno oksidaciono sredstvo koje stvara enzim mijeloperoksidaza u aktiviranim fagocitima.

Ova svojstva čine acetilcistein posebno podesnim za lečenje akutnih i hroničnih poremećaja respiratornog sistema praćenih stvaranjem gustog, viskoznog i mukopurulentnog sekreta. Osim toga, zahvaljujući svojoj molekulskoj 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. Acetilcistein ima primarnu ulogu u održavanju odgovarajuće vrednosti GSH, doprinoseći na taj način zaštiti ćelija od štetnih agenasa koji bi, putem progresivnog smanjenja vrednosti GSH, bili u stanju da ispolje svoje citotoksično dejstvo, kao što je slučaj trovanja acetaminofenom.

Zahvaljujući antioksidativnom dejstvu i ulozi prekursora glutaciona, acetilcistein protektivno deluje na disajne puteve tako što sprečava da dođe do oksidativnih oštećenja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Studije sa obeleženim acetilcisteinom sprovedene na ljudima su pokazale dobru resorpciju leka nakon oralne primene. Kod radio-obeleženog acetilcisteina, maksimalne koncentracije u plazmi su dostignute nakon 2-3 sata. Koncentracija u plućnom tkivu, 5 sati nakon primene leka, takođe je bila značajna.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Za acetilcistein je karakteristična naročito mala toksičnost. Vrednost LD50 pacova je veća od 10 g/kg pri oralnoj primeni kod miševa i kod pacova, dok pri intravenskoj primeni iznosi do 2,8 g/kg kod pacova i 4,6 g/kg kod miševa. 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 pojave toksičnih reakcija. Primena velikih doza acetilcisteina kod skotnih pacova i kunića nije uticala na rađanje potomstva sa bilo kakvim malformacijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Maltodekstrin;
Limunska kiselina, bezvodna;
Natrijum-hidrogenkarbonat;
Aroma pomorandže (preparati za aromatizovanje, aromatične supstance, prirodne aromatične supstance, maltodekstrin (kukuruzni), arapska guma (E414), askorbinska kiselina (E300), butilhidroksianizol (E320);
Leucin;
Saharin-natrijum.

6.2. Inkompatibilnost

Ne preporučuje se mešanje rastvora leka Mukobel sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 3 meseca.

Nakon prvog otvaranja lek čuvati na temperaturi do 25°C u dobro zatvorenom kontejneru za tablete radi zaštite od vlage.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u dobro zatvorenom kontejneru za tablete radi zaštite od vlage.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je kontejner za tablete od polipropilena zatvoren zatvaračem od polietilena sa integrisanim desikantom (silikagel).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan kontejner od polipropilena sa 20 šumećih tableta 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

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC),
Mosorska 1, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01976-22-001

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

Datum prve dozvole: 06.11.2017.

Datum obnove dozvole: 30.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2023.