

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fluimucil[®], 100 mg/5 mL, oralni rastvor

INN: acetilcistein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fluimucil, oralni rastvor, 100 mg/5 mL

Jedna boca sa 100 mL oralnog rastvora sadrži:

2,00 g aktivne supstance acetilcistein što odgovara 100 mg/5 mL oralnog rastvora.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: metilparahidroksibenzoat, natrijum.

Ovaj lek sadrži 38,2 mg natrijuma/dozi od 10 mL odnosno 19,1 mg natrijuma/dozi od 5 mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor

Bistar ili slabo opalescentan, bezbojan rastvor karakterističnog mirisa na malinu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mukolitik koji se primenjuje u terapiji oboljenja respiratornog trakta koje karakteriš prekomerna produkcija gustog i viskoznog sekreta.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli:

Preporučena doza je 10 mL oralnog rastvora (1 merica), što odgovara 200 mg acetilcisteina, 2-3 puta dnevno.

Deca starija od 2 godine

Preporučena doza je 5 mL (½ merice), što odgovara 100 mg acetilcisteina, 2-4 puta dnevno, u zavisnosti od uzrasta deteta.

Kod akutnih stanja, trajanje terapije je od 5 do 10 dana. U slučaju da ne dođe do poboljšanja stanja, ili se simptomi pogoršavaju, potrebno je obratiti se lekaru.

Kod hroničnih bolesti terapiju treba nastaviti tokom nekoliko meseci, isključivo prema savetu lekara.

Način primene

Promućkati pre upotrebe. Nakon otvaranja, oralni rastvor ima rok upotrebe od 15 dana.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek je kontraindikovao kod dece mlađe od 2 godine.

Lek je kontraindikovao tokom trudnoće i laktacije (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijente koji boluju od bronhijalne astme treba pažljivo pratiti tokom terapije. Ako dođe do bronhospazma, uzimanje leka treba odmah prekinuti i primeniti odgovarajuću terapiju.

Mukolitici mogu izazvati bronhijalnu opstrukciju kod dece mlađe od 2 godine. Zbog fizioloških karakteristika disajnih puteva u ovoj uzrasnoj grupi, mogućnost uklanjanja bronhijalnog mukusa je ograničen. Zbog toga se ovi lekovi ne smeju koristiti kod dece mlađe od 2 godine (videti odeljak 4.3).

Lek treba primenjivati sa posebnim oprezom kod osoba koje boluju ili su bolovale od gastričnog i duodenalnog ulkusa, posebno ako se primenjuje istovremeno sa drugim lekovima za koje je poznato da izazivaju oštećenje želuca.

Moguće prisustvo mirisa sumpora nije indikovano za izmenu samog leka, ali se odnosi na specifičnu prirodu N-acetilcisteina sadržanog u ovom leku. Primena N-acetilcisteina, posebno na samom početku terapije može dovesti do omekšavanja i razvodnjavanja prekomerne količine sekreta i istovremeno povećati njegov volumen. Ako pacijent ne može da iskašlje bronhijalni sekret, potrebno je primeniti posturalnu drenažu i bronhoaspiraciju kako bi se izbeglo zadržavanje sekreta.

Acetilcistein može donekle uticati na metabolizam histamina, zato ga treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa histaminskom intolerancijom zbog moguće pojave simptoma preosetljivosti.

Važne informacije o nekim pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži metilparahidroksibenzoat koji može izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

Ovaj lek sadrži 38,2 mg natrijuma/dozi od 10 mL što odgovara 1,9% preporučenog dnevnog unosa za odrasle, odnosno 19,1 mg natrijuma/dozi od 5 mL što odgovara 0,9% preporučenog dnevnog unosa za odrasle (2 g). 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

Antitusivne lekove i acetilcistein ne treba primenjivati istovremeno, jer ti lekovi smanjuju refleks kašlja, što može dovesti do akumulacije bronhijalnih sekreta.

Aktivni ugalj može smanjiti dejstvo N-acetilcisteina.

Ne preporučuje se rastvaranje ili mešanje drugih lekova u leku Fluimucil, oralni rastvor.

Dostupne informacije o interakciji antibiotika i acetilcisteina odnose se na testove *in vitro*. Ova ispitivanja ukazuju na smanjenu aktivnost antibiotika nakon kombinacije ovih dveju supstanci. Ipak, iz bezbednosnih razloga, oralne antibiotike treba primenjivati odvojeno od acetilcisteina i to u razmaku od najmanje 2 sata. Ovo se ne odnosi na loracarbef.

Dokazano je da istovremena primena nitroglicerina i acetilcisteina izaziva značajnu hipotenziju i prouzrokuje dilataciju temporalne arterije, što može dovesti do glavobolje.

Ukoliko je istovremena primena nitroglicerina i acetilcisteina neophodna, kod pacijenta treba pratiti moguću pojavu hipotenzije, koja može biti ozbiljna, a na nju može da ukaže pojava glavobolje.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih osoba.

Uticaj leka na laboratorijske testove

Acetilcistein može uticati na rezultate kolorimetrijskih analiza salicilata.

Acetilcistein može uticati na rezultate određivanja ketonskih tela u urinu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sprovedene studije na životinjama nisu pokazale teratogeno dejstvo na reproduktivne organe (videti odeljak 5.3). Međutim njegova upotreba za vreme trudnoće i dojenja bi trebalo da se odvija samo ukoliko je to neophodno i uvek pod direktnom nadzorom lekara.

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

Prilikom oralne upotrebe acetilcisteina najčešće se javljaju gastrointestinalna neželjena dejstva. Ređe su prijavljivane reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktički šok, anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, bronhospazam, angioedem, osip i pruritus.

Neželjeni događaji su navedeni prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U sledećoj tabeli prikazana je učestalost neželjenih reakcija nakon primene acetilcisteina oralnim putem:

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva			
	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retko ($< 1/10000$)	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti		Anafilaktički šok, Anafilaktičke/ anafilaktoidne reakcije	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja			
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus			
Kardiološki poremećaji	Tahikardija			
Vaskularni poremećaji			Hemoragija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Bronhospazam; Dispneja		Bronhijalna opstrukcija
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje, dijareja, stomatitis, abdominalni bol, mučnina	Dispepsija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija, osip, angioedem, svrab			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica			Edem lica
Ispitivanja	Hipotenzija			

Veoma retko je prijavljena pojava ozbiljnih kožnih reakcija, kao što su *Stevens-Johnson* i *Liell-ov* sindrom, koje su se dovodile u vezu sa primenom acetilcisteina.

Iako je u većini slučajeva u nastanak pomenutih mukokutanih sindroma bio prisutan bar još jedan suspektan lek, u slučaju bilo kakvih promena na koži i sluzokoži treba konsultovati lekara i odmah prekinuti terapiju acetilcisteinom

Neke studije su pokazale da dolazi do smanjenja agregacije trombocita tokom primene acetilcisteina. Klinički značaj ovih studija još nije utvrđen.

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

Nema izveštaja o slučajevima predoziranja oralno uzetim acetilcisteinom.

Kod zdravih dobrovoljaca kod kojih su primenjivane doze od 11,6 g acetilcisteina/dan tokom 3 meseca nisu uočena teška neželjena dejstva. Oralne doze do 500 mg acetilcisteina/kg telesne mase su se dobro podnosile, bez znakova intoksikacije.

Simptomi

Predoziiranje može da dovede do gastrointestinalnih simptoma kao što su mučnina, povraćanje i dijareja.

Terapijske mere u slučaju predoziranja

Ne postoje specifični antidoti kod predoziranja acetilcisteinom; terapijske mere primenjivati u skladu sa prisutnim simptomima.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ekspektoransi, isključujući kombinacije sa antitusicima; mukolitici
ATC šifra: R05CB01

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

Osim toga, acetilcistein ispoljava direktno antioksidativno dejstvo s obzirom na to da ima slobodnu tiolnu/sulfhidrilnu grupu (-SH) koja može direktno da stupa u interakciju sa elektrofilnim grupama oksidativnih radikala. Od posebnog su značaja nedavna saznanja da acetilcistein sprečava inaktivaciju alfa-antitripsina, enzima koji inhibira elastazu. Ovo dejstvo se odvija preko hipohlorne kiseline (HOCl) koja je snažno oksidativno sredstvo, a stvara je enzim mijeloperoksidazu u aktiviranim fagocitima.

Zahvaljujući svojoj molekularnoj strukturi, N-acetilcistein lako prolazi kroz ćelijske membrane. Unutar ćelije, N-acetilcistein se deacetiluje do L-cisteina, aminokiseline neophodne za sintezu glutationa (GSH). GSH je visoko reaktivan tripeptid, koji je veoma rasprostranjen u različitim tkivima životinjskih organizama, a neophodan je za održavanje kako funkcionalnog kapaciteta tako i morfološkog integriteta ćelija. Zapravo, GSH predstavlja najvažniji mehanizam intracelularne odbrane od oksidativnih radikala, bilo egzogenih, bilo endogenih, kao i brojnih citotoksičnih supstanci.

Ove osobine čine acetilcistein posebno pogodnim za lečenje akutnih i hroničnih respiratornih oboljenja koja su praćena gustim, mukoznim i mukopurulentnim sekretom.

5.2 Farmakokinetički podaci

Ispitivanja na ljudima sa obeleženim acetilcisteinom pokazale su dobru resorpciju leka nakon oralne primene. Merenjem radioaktivnosti utvrđeno je da se maksimalne koncentracije leka u plazmi dostižu 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 izrazito niska toksičnost. Utvrđeno je da je LD₅₀ veća od 10 g/kg pri oralnoj primeni kod miševa i kod pacova, dok pri intravenskoj primeni ona iznosi 2,8 g/kg kod pacova i 4,6 g/kg kod miševa. Pri dugotrajnoj primeni, zapažena je dobra podnošljivost pri primeni peroralnih doza od 1 g/kg/dan kod pacova tokom 12 nedelja.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Metilparahidroksibenzoat;
Natrijum-benzoat;
Dinatrijum-edetat;
Karboksimetilceluloza-natrijum;
Saharin-natrijum;
Natrijum-ciklamat;
Sukraloza;
Aroma maline;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Voda, prečišćena.

6.2 Inkompatibilnost

Ne preporučuje se mešanje leka Fluimucil sa drugim lekovima.

6.3 Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka je 15 dana, ako se čuva na temperaturi do 25°C.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Nema posebnih zahteva.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od tamnog stakla (tip III) sa 100 mL oralnog rastvora, sa zatvaračem od polipropilena sa indikatorom prvog otvaranja (pilfer proof) koji sa unutrašnje strane ima hlorobutil membranu.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca, dozer u obliku polipropilenske graduisane merice i Uputsvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

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

7. NOSILAC DOZVOLE

BONIFAR DOO NOVI BEOGRAD , Bulevar Zorana Đinđića 64a, Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04359-17-001

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

Datum prve dozvole: 29.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2019.