

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fluimukan Direkt 600 mg oralni prašak u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka vrećica sadrži 600 mg acetilcisteina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka vrećica sadrži 0,5 mg aspartama i do 527 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni prašak.

Bijeli do blago žućkasti prašak, lako razdvojivih nakupina, ako ih ima, mirisa poput kupine, možda malo blagog sumpornog mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekretolitičko liječenje akutnih i kroničnih bronhopulmonalnih bolesti kod kojih je potrebno smanjiti viskoznost bronhalnog sekreta kako bi se pospješilo iskašljavanje u odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se sljedeće doziranje za Fluimukan Direkt 600 mg:

Samo za odrasle

Jedna vrećica jedanput na dan (što odgovara dozi od 600 mg acetilcisteina na dan).

Fluimukan Direkt 600 mg nije prikladan za primjenu u adolescenata i djece. Za njih su dostupni drugi prikladni farmaceutski oblici.

Način primjene

Oralni prašak iz jedne vrećice stavlja se direktno na jezik. Oralni prašak potiče stvaranje sline tako da se lagano može progutati. Oralni prašak se ne smije žvakati prije gutanja.

Može se uzeti bez tekućine.

Stariji i slabiji bolesnici

Bolesnici s oslabljenim refleksom kašlja (stariji i slabiji bolesnici) trebaju uzeti oralni prašak po mogućnosti ujutro.

Trajanje primjene

Fluimukan Direkt 600 mg oralni prašak se ne smije uzimati dulje od 14 dana bez savjetovanja s liječnikom.

Potrebno je potražiti savjet liječnika, ako se simptomi ne poboljšaju ili se pogoršaju unutar 4 do 5 dana.

Napomena:

Moguća prisutnost sumpornog mirisa ne ukazuje na promjene u lijeku već je karakteristika djelatne tvari koja se nalazi u ovom lijeku.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- djeca mlađa od 2 godine

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vrlo rijetko su prijavljivane teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma ili Lyellova sindroma, koje su bile vremenski povezane s primjenom acetilcisteina. U većini slučajeva bio je utvrđen barem još jedan suspektan lijek, za koji je bilo vjerojatnije da je uzrok mukokutanog sindroma. Ako se pojave bilo kakve nove promjene na koži ili sluznici, odmah se obratite liječniku i prestanite uzimati acetilcistein (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s astmom može se javiti bronhospazam. U slučaju pojave bronhospazma, uzimanje lijeka treba odmah prekinuti.

Oprez je potreban kod bolesnika s peptičkim ulkusom u anamnezi, osobito kada se uzima s drugim lijekovima za koje se zna da iritiraju sluznicu probavnog trakta.

Oprez je potreban i u bolesnika s netolerancijom na histamin. U ovih je bolesnika potrebno izbjegavati dugotrajnu primjenu acetilcisteina jer on utječe na metabolizam histamina i može dovesti do pojave znakova netolerancije (npr. glavobolje, vazomotornog rinitisa, svrbeža).

Uporaba acetilcisteina, osobito na početku liječenja, može dovesti do likvefakcije bronhalnog sekreta uzrokujući povećanje njegovog volumena. Ukoliko bolesnik ne može iskašljati dovoljno sekreta, potrebno je provesti odgovarajuće mjere (kao što su posturalna drenaža i aspiracija).

Pedijatrijska populacija

Mukolitici mogu blokirati dišne puteve u djece mlađe od 2 godine zbog fizioloških karakteristika dišnih puteva u ovoj dobnoj skupini i njihove ograničene sposobnosti iskašljavanja sluzi. Stoga, mukolitici se ne bi smjeli koristiti u djece mlađe od 2 godine.

Fluimukan Direkt 600 mg oralni prašak sadrži aspartam, sorbitol i natrij

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg aspartama u svakoj vrećici. Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan za bolesnike s fenilketonurijom.

Ovaj lijek sadrži do 527 mg sorbitola u svakoj vrećici. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih bolesnika.

Istodobna primjena s antitusicima

Lijekovi koji smanjuju refleks kašlja ne smiju se davati istovremeno s acetilcisteinom.

Antibiotici

Izvrješća o inaktivaciji antibiotika (tetraciklina (izuzimajući doksiciklin), cefalosporina, aminoglikozida, penicilina) uslijed djelovanja acetilcisteina dosad su vezana isključivo uz *in vitro* ispitivanja, u kojima su ispitivane tvari bile izravno pomiješane. Ipak, iz sigurnosnih razloga, oralne antibiotike treba davati odvojeno i to u razmaku od najmanje 2 sata. To se ne odnosi na cefiksim i lorakarbef.

Aktivni ugljen u visokim dozama

Primjena aktivnog ugljena može smanjiti učinak acetilcisteina.

Acetilcistein/gliceriltrinitrat

Istodobna primjena s acetilcisteinom može rezultirati pojačanim učinkom gliceriltrinitrata (nitroglicerina) na vazodilataciju i inhibiciju agregacije trombocita.

Ukoliko se istodobna primjena acetilcisteina i nitroglicerina smatra nužnom, bolesnike treba nadzirati kako bi se uočila eventualna pojava hipotenzije, koja može biti ozbiljna i na koju može upućivati glavobolja.

Promjene u određivanju laboratorijskih vrijednosti

- acetilcistein može utjecati na određivanje salicilata kolorimetrijskom metodom.
- acetilcistein može utjecati na rezultate određivanja ketonskih tijela u urinu.

Ne preporučuje se otapanje formulacija acetilcisteina zajedno s drugim lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu zabilježeni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Nije dostupno dovoljno kliničkih podataka o primjeni acetilcisteina u trudnica. Eksperimentalna ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili posredne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Acetilcistein prolazi kroz posteljicu. Međutim, dostupni podaci ne ukazuju na postojanje rizika za dijete. Acetilcistein može se primjenjivati tijekom trudnoće samo nakon pažljive ocjene omjera koristi i rizika primjene lijeka.

Dojenje

Nema dostupnih podataka vezano uz izlučivanje acetilcisteina u majčino mlijeko. Primjenu tijekom dojenja treba pomno razmotriti na temelju pažljive ocjene omjera koristi i rizika primjene lijeka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije poznato kako acetilcistein utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Procjena nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

| Klasifikacija organskih sustava | Nuspojave | | | |
|---|--|------------------------|---|-----------|
| | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
| Poremećaji imunološkog sustava | reakcije preosjetljivosti * | | anafilaktički šok, anafilaktička /anafilaktoidna reakcija | |
| Poremećaji živčanog sustava | glavobolja | | | |
| Poremećaji uha i labirinta | tinitus | | | |
| Srčani poremećaji | tahikardija | | | |
| Krvožilni poremećaji | hipotenzija | | hemoragija | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | bronhospazam, dispneja | | |
| Poremećaji probavnog sustava | povraćanje, proljev, stomatitis, bol u abdomenu, mučnina | dispepsija | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva ** | | | Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | vrućica | | | edem lica |

* reakcije preosjetljivosti uključuju npr. angioedem, pruritus (svrbež), urtikariju i osip (egzantem).

**Vrlo rijetko zabilježene su pojave teških kožnih reakcija kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (Lyell-sindrom) povezanih s primjenom acetilcisteina. U većini ovih prijavljenih slučajeva uzimao se istodobno barem još jedan suspektni lijek, za koji je bilo vjerojatnije da je uzrok mukokutanog sindroma (vidjeti dio 4.4.). Ako se pojave bilo kakve nove lezije kože ili sluznici, odmah se obratite liječniku i prestanite uzimati acetilcistein.

Postoje vrlo rijetka izvješća o pojavi krvarenja povezana s primjenom acetilcisteina, djelomično u sklopu reakcija preosjetljivosti. Razna ispitivanja potvrdila su smanjenje agregacije trombocita tijekom primjene acetilcisteina. Klinički značaj, do danas, još nije poznat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Preoziranje

Do danas nisu primijećeni slučajevi toksičnog preoziranja s peroralnim pripravcima acetilcisteina. U dobrovoljaca koji su tijekom 3 mjeseca uzimali 11,6 g acetilcisteina na dan nisu zapažene teške nuspojave. Oralne doze do 500 mg acetilcisteina/kg tjelesne težine dobro su se podnosile i nije bilo znakova intoksikacije.

Iskustva s intravenski primijenjenim acetilcisteinom pri liječenju trovanja paracetamolom dostupna su kod ljudi, s najvišim dnevnim dozama do 30 g acetilcisteina.

a) Simptomi intoksikacije

- Simptomi intoksikacije su gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva.
- Postoji opasnost od hipersekrecije u dojenčadi.

b) Liječenje preoziranja

- Ako je potrebno, provodi se simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje kašlja i prehlade, mukolitici
ATK oznaka: R05CB01

Acetilcistein je derivat aminokiseline cisteina. Acetilcistein ima sekretolitički i mukoregulatorni učinak na dišni sustav. Smatra se da razdvaja disulfidne veze između mukopolisaharidnih lanaca i ima depolimerizacijski učinak na lance DNK (u gnojnoj sluzi), zbog čega smanjuje viskoznost bronhalnog sekreta.

Smatra se da se alternativni mehanizam djelovanja acetilcisteina temelji na sposobnosti njegovih reaktivnih SH-skupina da vežu kemijske radikale i na taj način uzrokuju detoksikaciju.

Nadalje, acetilcistein doprinosi povećanju sinteze glutationa, što je važno za detoksikaciju štetnih tvari. To objašnjava njegov učinak antidota kod trovanja paracetamolom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, acetilcistein se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira.

Zbog značajnog učinka prvog prolaska kroz jetru, bioraspoloživost oralno primijenjenog acetilcisteina je vrlo mala (oko 10 %). Najviša se koncentracija u plazmi ljudi postiže nakon 1 – 3 sata, pri čemu je najviša koncentracija metabolita cisteina u plazmi približno 2 mikromola/l.

Distribucija

Farmakokinetička ispitivanja intravenski primijenjenog acetilcisteina pokazala su da je volumen raspodjele 0,47 l/kg (ukupni) ili 0,59 l/kg (smanjeni). Oko 50% acetilcisteina se veže za bjelančevine plazme.

Acetilcistein prolazi kroz posteljicu i može se naći u krvi pupkovine. Nema dostupnih podataka o izlučivanju u majčino mlijeko.

Nema dostupnih podataka o prolasku acetilcisteina kroz krvno-moždanu barijeru u ljudi.

Biotransformacija

U jetri se acetilcistein opsežno metabolizira u cistein, farmakološki aktivni metabolit, kao i u diacetilcistin, cistin i druge miješane disulfide. Acetilcistein i njegovi metaboliti prisutni su u organizmu u tri različita oblika: dijelom kao slobodni, dijelom vezani za bjelančevine labilnim disulfidnim vezama i dijelom ugrađeni u aminokiseline.

Eliminacija

Acetilcistein se izlučuje gotovo isključivo bubrezima, i to u obliku neaktivnih metabolita (anorganski sulfati, diacetilcistin). Klirens plazme bio je 0,11 l/sat/kg (ukupni), odnosno 0,84 l/sat/kg (smanjeni), određeno na osnovi farmakokinetskih studija s intrevenskom primjenom acetilcisteina. Vrijeme polueliminacije nakon intravenske primjene je 30–40 minuta, a izlučivanje se odvija trofaznom kinetikom (alfa, beta i završna gama-faza).

Poluvrijeme eliminacije acetilcisteina iz plazme je približno 1 sat i prvenstveno je određeno brzom biotransformacijom u jetri. Smanjena funkcija jetre stoga može dovesti do povećanja poluvremena eliminacije iz plazme sve do 8 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost je u eksperimentalnim ispitivanjima na životinjama bila niska. Za liječenje predoziranja vidjeti dio 4.9.

Kronična toksičnost

Ispitivanja na različitim životinjskim vrstama (štakori, psi), koja su trajala do jedne godine, nisu pokazala patološke promjene.

Karcinogeni i mutageni potencijal

Ne očekuje se mutageni učinak acetilcisteina. Rezultati jednog *in vitro* ispitivanja bili su negativni. Nisu provedena ispitivanja karcinogenog potencijala acetilcisteina.

Reproduktivna toksičnost

U embriotoksičnim ispitivanjima na kunićima i štakorima nisu utvrđene malformacije. Rezultati ispitivanja toksičnog učinka na plodnost te perinatalne ili postnatalne toksičnosti bili su negativni.

U štakora, acetilcistein prolazi kroz posteljicu i nađen je u amnionskoj tekućini. Koncentracija metabolita L-cisteina u posteljici i u fetusu 8 sati nakon oralne primjene bila je povišena u odnosu na koncentraciju u plazmi majke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

gliceriltripalmitat

polisorbat 65

sorbitol (E420)

ksilitol

citratna kiselina, bezvodna

natrijev dihidrogencitrat

magnezijev citrat

karmelozanatrij

aspartam (E951)

okus kupine „B“ (sadrži vanilin; maltodekstrin; glukonolakton; sorbitol; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni; manitol (E421); magnezijev karbonat)

magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Oralni prašak je pakiran u Al/papir vrećicu umetnutu u kutiju.
Svaka vrećica sadrži 1,6 g praška.

Veličine pakiranja: 8, 10, 14, 20 i 30 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-597620780

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11. srpnja 2017./ 29. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. studenog 2022.