

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluimucil Muko, 200 mg, granulat do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 saszetka (1 g granulatu) zawiera substancję czynną: 200 mg acetylocysteiny (*Acetylcysteinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 g granulatu zawiera 25 mg aspartamu i 662,7 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego.

Żółty granulat o pomarańczowym zapachu oraz możliwym zapachu siarki, który jest typowy dla zawartej w produkcie substancji czynnej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fluimucil Muko stosuje się krótkotrwale jako lek rozrzedzający wydzielinę dróg oddechowych i ułatwiający jej odkrztuszanie u pacjentów z objawami infekcji w obrębie górnych dróg oddechowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku poniżej 7 lat

Ze względu na ilość substancji czynnej produktu Fluimucil Muko nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 7 lat.

Dzieci w wieku od 7 do 14 lat:

1 saszetka produktu Fluimucil Muko (1 x 200 mg) 2 razy na dobę.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 14 lat:

1 saszetka produktu Fluimucil Muko (200 mg) 2 do 3 razy na dobę.

Leczenie stanów ostrych nie powinno trwać dłużej niż 5 dni, w stanach przewlekłych leczenie może być kontynuowane przez okres 3 do 6 miesięcy, po konsultacji z lekarzem.

Sposób podawania

Rozpuścić zawartość saszetki w połowie szklanki letniej wody, w razie konieczności wymieszać łyżką. Uzyskuje się w ten sposób roztwór gotowy do użycia. Produkt należy podać bezpośrednio po przygotowaniu roztworu.

W trakcie leczenia należy przyjmować zwiększoną ilość płynów.

Uwaga:

Ostatnia dawka produktu Fluimucil Muko powinna być podana najpóźniej 4 godziny przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan astmatyczny.
- Fenyloketonuria.
- Dzieci w wieku poniżej 2 lat - gdyż substancja czynna: acetylocysteina może wywołać niedrożność dróg oddechowych u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz również punkt 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowaniaDzieci

Ze względu na ilość substancji czynnej produktu Fluimucil Muko nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 7 lat.

Pacjenci z astmą oskrzelową muszą być poddani ścisłej kontroli podczas leczenia acetylocysteiną ze względu na możliwość wystąpienia skurczu oskrzeli. W przypadku wystąpienia tego objawu należy natychmiast przerwać stosowanie acetylocysteiny.

W razie upłynięcia dużych ilości wydzieliny, zwłaszcza u małych dzieci i bardzo ciężko chorych unieruchomionych pacjentów, należy umożliwić jej odsysanie.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie, zwłaszcza jeśli jednocześnie stosowane są inne leki o znanym działaniu podrażniającym błonę śluzową żołądka.

Acetylocysteiny nie należy podawać pacjentom ze zmniejszoną zdolnością do odkrztuszania, jeśli nie zapewni się pacjentowi w trakcie leczenia fizykoterapii oddechowej.

Leki mukolityczne mogą wywołać niedrożność dróg oddechowych u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Z powodu cech fizjologicznych dróg oddechowych w tej grupie wiekowej zdolność odkrztuszania może być ograniczona. Dlatego nie należy stosować leków mukolitycznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy zawiera aspartam (źródło fenyloalaniny). Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu Fluimucil Muko.

Mogący wystąpić zapach siarki nie wskazuje na zmiany właściwości produktu, lecz jest typowy dla zawartej w nim substancji czynnej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*Interakcje z innymi lekami*

Badania dotyczące interakcji leku przeprowadzano wyłącznie u dorosłych.

Nie należy podawać leków przeciwkaszlowych w skojarzeniu z acetylocysteiną, ponieważ osłabienie odruchu kaszlu może prowadzić do nagromadzenia wydzieliny oskrzeli.

Węgiel aktywny może osłabiać działanie acetylocysteiny.

Nie zaleca się rozpuszczania produktu zawierającego acetylocysteinę z innymi lekami.

Doniesienia o hamowaniu działania antybiotyków przez acetylocysteinę pochodzą wyłącznie z testów *in vitro*, w których badane substancje były bezpośrednio wymieszane. Mimo to, jeśli konieczne jest doustne przyjmowanie innych leków, w tym antybiotyków, zaleca się zachowanie 2-godzinnego odstępu między podaniem tych leków a podaniem acetylocysteiny.

Wykazano, że jednoczesne podawanie acetylocysteiny z nitrogliceryną powoduje znaczące niedociśnienie i nasila rozszerzenie tętnicy skroniowej. Jeśli konieczne jest jednoczesne leczenie acetylocysteiną i nitrogliceryną, należy monitorować stan pacjenta, czy nie występuje u niego ciężkie niedociśnienie. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia bólu głowy.

Acetylocysteina nasila przenikanie cefuroksymu do wydzieliny oskrzelowej.

Wpływ przyjmowania leku na wyniki badań laboratoryjnych

Acetylocysteina może wpływać na wyniki oznaczeń salicylanów metodą kolorymetryczną.

Acetylocysteina może wpływać na wyniki oznaczeń ketonów w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące kobiet ciężarnych stosujących acetylocysteinę są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt można stosować u kobiet w ciąży tylko po wnikliwej analizie ryzyka i korzyści.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania produktu do mleka kobiecego.

Produkt można stosować u kobiet karmiących piersią tylko po wnikliwej analizie ryzyka i korzyści.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ acetylocysteiny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące po doustnym zastosowaniu acetylocysteiny wymieniono poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna / rzekomoanafilaktyczna	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum w uszach			
Zaburzenia sercowe	Tachykardia			
Zdarzenia naczyniowe			Krwotok	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli, duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, nudności	Niestrawność		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, świąd			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka			Obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Obniżenie ciśnienia krwi			

Istnieją doniesienia o bardzo rzadkich przypadkach wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i zespołu Lyella, po podaniu acetylocysteiny. W większości przypadków

w wywołaniu zmian na skórze i błonach śluzowych najprawdopodobniej uczestniczył przynajmniej jeden inny lek. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek nowe zmiany na skórze lub błonach śluzowych, należy od razu odstawić acetylocysteinę.

Różne badania potwierdzają zmniejszoną agregację płytek krwi w obecności acetylocysteiny. Znaczenie kliniczne tej reakcji nie zostało jeszcze ustalone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Podczas doustnego stosowania acetylocysteiny nie obserwowano szczególnych objawów przedawkowania.

U zdrowych ochotników, którzy przyjmowali 11,6 g acetylocysteiny na dobę przez 3 miesiące, nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych. Doustne dawki dobowe do 500 mg acetylocysteiny/kg masy ciała były tolerowane bez objawów zatrucia.

Objawy

Przedawkowanie może prowadzić do objawów żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności, wymioty i biegunka.

Leczenie

Nie jest znane żadne antidotum specyficzne dla acetylocysteiny. Stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w kaszlu i przeziębieniu. Leki mukolityczne.
Kod ATC: R05C B01

Acetylocysteina, substancja czynna produktu Fluimucil Muko, wykazuje silne działanie mukolityczne. Upłynnia śluz i wydzielinę śluzowo-ropną przez depolimeryzację kompleksów mukoproteinowych oraz kwasów nukleinowych, nadających lepkości składnikom śluzowym i ropnym płwociny i innych wydzielin.

Ponadto acetylocysteina wykazuje bezpośrednie działanie antyoksydacyjne z powodu obecności w swojej cząsteczce nukleofilowej wolnej grupy tiolowej (-SH), mającej zdolność bezpośredniego oddziaływania z grupami elektrofilowymi wolnych rodników. Szczególnie interesujące jest ostatnie odkrycie, że acetylocysteina chroni α 1-antytrypsynę, inhibitor enzymu elastazy, przed unieczynnieniem przez kwas podchloryny (HOCl), będący silnym środkiem utleniającym, powstającym pod wpływem działania enzymu mieloperoksydazy, wytwarzanej przez aktywowane fagocyty.

Ze względu na te właściwości produkt Fluimucil Muko jest zalecany w leczeniu zarówno ostrych, jak i przewlekłych schorzeń układu oddechowego, charakteryzujących się gęstą, lepką śluzowo-ropną wydzieliną.

Ponadto budowa cząsteczkowa acetylocysteiny umożliwia jej łatwe przenikanie przez błony komórkowe. Wewnątrz komórki acetylocysteina ulega dezacetylacji do L-cysteiny — aminokwasu

niezbędnego do syntezy glutationu (GSH). GSH jest wysoce reaktywnym trópeptydem, powszechnie występującym w różnych tkankach organizmów zwierzęcych, niezbędnym do utrzymania czynności, jak i integralności morfologicznej komórki, ponieważ stanowi najważniejszy wewnątrzkomórkowy mechanizm obronny przeciwko wolnym rodnikom - zarówno zewnątrzpo pochodnym, jak i wewnątrzpo pochodnym - a także licznym substancjom cytotoksycznym, w tym paracetamolu. Działanie cytotoksyczne paracetamolu polega na stopniowym zmniejszaniu zawartości GSH. Acetylocysteina odgrywa bardzo ważną rolę w utrzymaniu odpowiedniego stężenia GSH, przyczyniając się tym samym do ochrony komórki przed czynnikami uszkadzającymi, które, w przypadku narastającego zubożenia organizmu w GSH, mogłyby wykazać swoje działanie cytotoksyczne, jak to ma miejsce w przypadku zatrucia paracetamolem.

W badaniu przeprowadzonym przez Stava i in. (Chest 2009) 24 pacjentom z POChP podawano acetylocysteinę w dawce 1200 mg na dobę przez 6 tygodni. W porównaniu z grupą otrzymującą placebo w grupie leczonej acetylocysteiną obserwowano znaczne zwiększenie pojemności wdechowej i FVC (natężona pojemność życiowa). Prawdopodobnie było to spowodowane ograniczeniem zjawiska pułapki powietrznej. Otrzymane wyniki sugerowały działanie antyoksydacyjne acetylocysteiny.

W trwającym rok badaniu IFIGENIA u pacjentów z samoistnym włóknieniem płuc stosowano jednocześnie standardowe leczenie (prednizon i azatiopryna) razem z acetylocysteiną w dawce 600 mg x3. Połączenie obu tych terapii wpływało na zachowanie pojemności życiowej i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DL CO) mierzonej metodą pojedynczego oddechu.

Ostatnio w dwóch badaniach oceniano skuteczność acetylocysteiny u osób z mukowiscydozą. W obu tych badaniach podawano bardzo duże dawki acetylocysteiny (do 3000 mg na dobę przez 4 tygodnie) i nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych. Działanie antyoksydacyjne acetylocysteiny wiązało się ze znacznym zmniejszeniem aktywności elastazy w płwocinie, głównego czynnika rokowniczego czynności płuc u pacjentów chorych na mukowiscydozę. Leczenie zmniejszało obciążenie dróg oddechowych neutrofilami, jak również liczbę neutrofilów aktywnie wydzielających ziarnistości bogate w elastazę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badano bilans wagowy acetylocysteiny znakowanej ³⁵S u szczurów i psów po podaniu dożylnym, domięśniowym oraz doustnym. Na podstawie uzyskanych wyników można wywnioskować, że acetylocysteina niemal całkowicie wchłania się zwłaszcza po podaniu jej w postaci roztworu. Wchłanianie jelitowe acetylocysteiny u ludzi jest szybkie; można ją oznaczyć w surowicy krwi po 15 minutach od jej przyjęcia. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 60 minutach. Acetylocysteina ulega częściowej deacetylacji w błonie śluzowej jelita oraz szybkiej przemianie metabolicznej po pierwszym przejściu przez wątrobę. Bezwzględna dostępność biologiczna acetylocysteiny wynosi od 8 do 12% po podaniu dawek od 200 do 1200 mg.

Dystrybucja

Po podaniu acetylocysteiny dochodzi do zwiększenia stężenia cysteiny, glutationu oraz grup tiolowych w surowicy. Około 5 godzin po jej podaniu 50% przyjętej dawki stwierdza się w postaci kowalencyjnie związanej z białkiem. Wartość ta zmniejsza się do około 20% po 12 godzinach. Objętość dystrybucji acetylocysteiny wynosi od 330 do 470 ml/kg.

Dane na temat dystrybucji acetylocysteiny w płucach pochodzą z badań wykonanych u pacjenta z chorobą układu oddechowego, który otrzymywał pojedynczą dawkę acetylocysteiny znakowanej izotopem. Maksymalne stężenia w surowicy występowały po 2-3 godzinach i utrzymywały się na wysokim poziomie przez 24 godziny. Około 22% radioaktywności wykrywano w moczu z dobowej zbiórki. Stężenia niezmiennego związku w mięszu płucnym, mierzone 5 godzin po przyjęciu dawki, były podobne do stężeń w surowicy w stosunku 0,9-1,0. Ilość niezwiązanej acetylocysteiny oraz jej metabolitów wynosiła odpowiednio, 22% w surowicy oraz 48% w mięszu płucnym. Ilość leku związanego z białkami wynosiła 14% w surowicy oraz 47% w płucach. Radioaktywność wykrywano również w wydzielinie oskrzelowej, choć w dużo mniejszym stężeniu w porównaniu ze stężeniem wykrywanym w mięszu płucnym.

Metabolizm

Acetylocysteina szybko wchodzi w reakcję z innymi związkami tiolowymi surowicy, takimi jak cysteina, glutation oraz z acetylocysteiną, tworząc odpowiednio acetylocysteinocysteinę, acetylocysteinoglutation oraz diacetylocysteinę.

W jednym z badań, w którym określono dostępność biologiczną acetylocysteiny całkowitej wynoszącą 9,1%, dostępność acetylocysteiny niezwiązanej wynosiła jedynie 4,0%. Po wchłonięciu acetylocysteiny w przewodzie pokarmowym ulega ona deacetylacji w wątrobie. Powstały związek, cysteinę, uważa się za aktywny metabolit. Po tym etapie przemiany metaboliczne acetylocysteiny są takie same jak cysteiny.

Wydalanie

U szczurów ok. 3% radioaktywności wykrywano w kale od 0 do 96 godzin po podaniu doustnym. Jednakże ok. 3-5% stwierdzano również po podaniu domięśniowym i dożylnym. Zatem ilość wykrywana w kale nie odpowiada ilości niewchłoniętej, lecz jest rezultatem wydzielania związku do żółci. Podobnie u psa ilość radioaktywności wykrywana w kale wynosiła 10% w ciągu 96 godzin. Brak porównywalnych danych dotyczących człowieka, choć wykonano badania ADME z zastosowaniem ³⁵S u pacjentów z zaburzeniami oddechowymi.

W badaniach tych ilość leku wykrywanego w moczu w ciągu 24 godzin po podaniu związku wynosiła ok. 22%. Są to wyniki porównywalne z odpowiednimi wynikami badań na zwierzętach. Ilość leku wykrywanego w moczu od 0 do 96 godzin po podaniu doustnym wynosiła 17% u szczura oraz 26% u psa.

Ilość acetylocysteiny wydalanej z moczem w ciągu 12 godzin po podaniu doustnym wynosiła 3% dawki. Klirens nerkowy wynosi ok. 0,2 l/h/kg. Tylko 20-30% podanej dawki acetylocysteiny wydalone jest z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Acetylocysteina ma bardzo małą toksyczność. LD₅₀ acetylocysteiny po podaniu doustnym u szczurów jest większa niż 10 g/kg.

W przypadku długotrwałego podawania doustnego acetylocysteiny w dawce 1 g/kg/dobę, szczury dobrze tolerowały lek przez 12 tygodni. U psów, którym doustnie podawano dawki 300 mg/kg/dobę przez 1 rok, nie stwierdzono toksyczności. Podawanie dużych dawek ciężarnym samicom szczura i królika nie powodowało wad rozwojowych płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam
β-karoten
Aromat pomarańczowy
Sorbitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Przygotowanego roztworu doustnego produktu Flui mucil Muko nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Podany termin ważności odnosi się do produktu w nienaruszonym opakowaniu i odpowiednio przechowywanego. Produkt należy podać bezpośrednio po przygotowaniu roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki trójwarstwowe papier/Al/PE, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

20 saszetek po 1 g granulatu.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ZAMBON S.p.A.

Via Lillo del Duca, 10

20091 Bresso (MI), Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/7242

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.07.1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO