

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:

aspartam, sorbitol, β -karoten (zawiera sacharozę i mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu), aromat pomarańczowy (zawiera glukozę i laktozę).

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.

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).

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.

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

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

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

Acetylocysteina może wpływać w umiarkowanym stopniu na metabolizm histaminy. Z tego powodu należy zachować ostrożność, stosując długotrwale produkt u pacjentów z nietolerancją histaminy, gdyż mogą u nich wystąpić objawy nietolerancji (ból głowy, katar naczyń ruchowy, świąd).

Ważne informacje o niektórych składnikach

Produkt leczniczy zawiera:

- Aspartam (źródło fenyloalaniny), 1 g granulatu zawiera 25 mg aspartamu. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.
- Sacharozę (składnik β -karotenu). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.
- Mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na saşetkę (składnik β -karotenu), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
- Glukozę (składnik aromatu pomarańczowego). Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.
- Laktozę (składnik aromatu pomarańczowego). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.
- Sorbitol, 1 g granulatu zawiera 662,7 mg sorbitolu. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu

zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego. Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

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

Nie należy podawać leków przeciwkaszlowych jednocześnie z lekami mukolitycznymi, takimi jak acetylocysteina, ponieważ osłabienie odruchu kaszlu może prowadzić do nagromadzenia wydzieliny w oskrzelach.

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-godzinnej przerwy między podaniem tych leków a podaniem acetylocysteiny. Nie dotyczy to lorakarbenu.

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.

Jednoczesne stosowanie acetylocysteiny i karbamazepiny może powodować subterapeutyczne stężenia karbamazepiny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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 stosowania acetylocysteiny u kobiet w ciąży stosujących acetylocysteinę są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Flui mucil Muko w okresie ciąży.

Przed zastosowaniem u kobiet ciąży należy rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka do przewidywanych korzyści.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy acetylocysteina lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o niepodejmowaniu leczenia bądź o odstawieniu produktu Flui mucil Muko, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią, jak i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu acetylocysteiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe działanie acetylocysteiny na płodność u ludzi po jej stosowaniu w zalecanych dawkach (patrz punkt 5.3).

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z doustnym stosowaniem acetylocysteiny dotyczą żołądka i jelit. Rzadziej raportowano o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym wstrząsu anafilaktycznego, reakcji anafilaktycznej lub rzekomoanafilaktycznej, skurczu oskrzeli, obrzęku naczynioruchowego, wysypki i świądu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $<1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $<1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$; bardzo rzadko: $<1/10\ 000$; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania wymieniono działania zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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 serca	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			

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych ochotników, którzy przyjmowali 11,2 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

Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne

Acetylocysteina, substancja czynna produktu Fluimucil Muko, wykazuje silne działanie mukolityczne. Uplęśnia śluz i wydzielinę śluzowo-ropną przez depolimeryzację kompleksów mukoproteinowych oraz kwasów nukleinowych, zwiększających lepkość składników śluzowych i ropnych płwociny i innych wydzielin. Acetylocysteina poprawia klirens śluzowo-rzęskowy.

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 podchlorawy (HClO), 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 trójpeptydem, 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 zewnątrzpochodnym, jak i wewnątrzpochodnym - 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 wskazywały na 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.

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 neutrofilii aktywnie wydzielających ziarnistości bogate w elastazę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym acetylocysteina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego. Ze względu na prawdopodobny metabolizm w ścianie jelita oraz efekt pierwszego przejścia, biodostępność po podaniu doustnym jest mała (ok 10%). Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1 do 3 godzin od podania.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji acetylocysteiny wynosi 0,33 do 0,47 l/kg mc. Po 4 godzinach od podania stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 50% i zmniejsza się do 20% po 12 godzinach.

Metabolizm

Niska biodostępność acetylocysteiny wskazuje, że acetylocysteina po podaniu doustnym ulega szybkiemu i intensywnemu metabolizmowi w ścianie jelita oraz w wątrobie. Powstały w wyniku metabolizmu związek, cysteinę, uważa się za czynny metabolit.

Eliminacja

Klirens nerkowy może stanowić około 30% klirensu całkowitego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach konwencjonalnych, dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wartość LD₅₀ po podaniu doustnym, ustalona w badaniach toksyczności po podaniu jednorazowym, wynosi u myszy 8 g/kg, a u szczurów jest większa niż 10 g/kg

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym szczury dobrze tolerowały acetylocysteinę podawaną doustnie przez 12 tygodni w dawce 1 g/kg na dobę. U psów, którym doustnie podawano przez rok dawkę 300 mg/kg na dobę, nie stwierdzono objawów działania toksycznego.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* uznano, że acetylocysteina nie wywiera działania genotoksycznego.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję, prowadzone na szczurach otrzymujących doustnie dawki do 2000 mg/kg na dobę oraz na królikach otrzymujących doustnie dawki do 1000 mg/kg na dobę, nie wykazały zaburzenia płodności u samic ani szkodliwego wpływu na płód. Także doustne podawanie przez 15 tygodni samcom szczurów acetylocysteiny w dawce 250 mg/kg na dobę nie wpływało na płodność ani ogólną zdolność rozrodu u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam

β-karoten (zawiera sacharozę i mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu)

Aromat pomarańczowy (zawiera glukozę i laktozę)

Sorbitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Przygotowanego roztworu doustnego produktu Fluimucil 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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.08.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**