

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluimucil Forte, 600 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka musująca zawiera substancję czynną: 600 mg acetylocysteiny (*Acetylcysteinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
aspartam, sodu wodorowęglan (zawiera sól), aromat cytrynowy (zawiera glukozę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki musujące.

Białe, okrągłe tabletki o cytrynowym zapachu oraz możliwym zapachu siarki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fluimucil Forte stosuje się krótkotrwale jako lek rozrzedzający wydzielinę dróg oddechowych i ułatwiający jej odkrztuszanie u pacjentów z objawami zakażenia związanego z przeziębieniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 tabletka musująca (600 mg) produktu leczniczego Fluimucil Forte raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Ze względu na ilość substancji czynnej produktu Fluimucil Forte nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

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 tabletkę w połowie szklanki letniej wody. 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 Forte 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 stosowania

Dzieci i młodzież

Ze względu na ilość substancji czynnej produktu Flumucil Forte nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 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 acetylocysteiną 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 tabletkę zawiera 20 mg aspartamu. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.
- 156,9 mg sodu w każdej tabletkę, co stanowi 7,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
- Glukozę (składnik aromatu cytrynowego). Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galakotozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Mogący wystąpić zapach siarki nie wskazuje na zmiany właściwości produktu leczniczego, 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 acetylocysteina 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 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 Fluimucil Forte 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 Fluimucil Forte, 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 naczyńioworuchowego, 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 | | | Częstość nieznana |
|--|---|---|--|-------------------|
| | Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$) | Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) | Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) | |
| 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 naczyńioworuchowy, 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 Forte, 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 Forte jest zalecany w leczeniu zarówno ostrych, jak i przewlekłych schorzeń układu oddechowego, charakteryzujących się gęstą, lepłą 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 paracetamolowi. 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 uszkodzającymi, 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 acetylocysteina w dawce 600 mg x 3. Połączenie obu tych terapii wpływało na zachowanie pojemności życiowej i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu 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 acetylocysteinaę 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

Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu wodorowęglan (zawiera sól)
Aspartam
Aromat cytrynowy (zawiera glukozę)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Przygotowanego roztworu doustnego produktu Fluimucil Forte 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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry dwuwarstwowe Al-LDPE/Poliamid-Al-LDPE w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

10 tabletek musujących (5 blistrów po 2 tabletki).

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/7241

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I 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