

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060668
Разрешение №	B6/14111111-52933
Срок на действие №	07. 01. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЛУИМУЦИЛ 100 mg гранули за перорален разтвор
FLUIMUCIL 100 mg granules for oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Едно саше Флуимуцил съдържа: ацетилцистеин 100 mg (acetylcysteine 100 mg).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорален разтвор с жълт цвят, характерен мирис на портокал и лек на сира.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Секретолитична терапия при остри и хронични заболявания на бронхите и белия дроб, свързани с нарушения в образуването и транспорта на бронхиалния секрет, като: остър бронхит, хроничен бронхит и неговите усложнения, белодробен емфизем, муковисцидоза, бронхиектазия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши над 14-годишна възраст
2 сашета Флуимуцил 100 mg, 3 пъти дневно.

Педиатрична популация
От 3 до 6-годишна възраст
1 саше Флуимуцил 100 mg, 2-3 пъти дневно.

От 7 до 14-годишна възраст
2 сашета Флуимуцил 100 mg, два пъти дневно или по 1 саше 4 пъти дневно.

Продължителността на лечението е от 5 до 10 дни при остри състояния и до няколко месеца (1-2 месеца) при хронични състояния (муковисцидоза).

Дозировка при муковисцидоза: Възрастни: до 800 mg, деца: до 600 mg дневно.

Начин на приложение

Не се съобщава за взаимодействие с храна; няма индикация по отношение на прилагането на продукта преди или след хранене.

Разтворете съдържанието на сашето в малко количество вода и ако е необходимо разбъркайте с лъжица. Полученият разтвор е готов за употреба.



4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.

При деца под 2 годишна възраст само по витални индикации, при стриктно проследяване от лекар.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Муколитичните агенти могат да предизвикат непроходимост на дихателните пътища при деца под 2-годишна възраст. Поради физиологичните характеристики на дихателните пътища в тази възрастова група, способността за отхрачване може да бъде ограничена. Затова муколитични агенти не трябва да се използва при деца под 2-годишна възраст (вж. точка 4.3).

Препоръчва се повишено внимание, когато продукта се използва при пациенти с пептична язва или анамнеза за такава, особено в случай на едновременно приложение с други лекарства, с известен дразнещ ефект върху стомашната лигавица.

Пациенти, страдащи от бронхиална астма трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на терапията. При поява на бронхоспазм, Флуимуцил трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение.

Приложението на ацетилцистеин, особено в началото на лечението, може да втечни и да увеличи обема на бронхиална секреция. Ако пациентът не е в състояние ефективно да отхрачва, следва да се извърши постурален дренаж и аспирация на бронхите.

Ацетилцистеинът може умерено да повлияе хистаминовия метаболизъм, затова трябва да се внимава при прилагането на продукта за дългосрочна терапия при пациенти с непоносимост към хистамин, тъй като могат да възникнат симптоми на непоносимост (главоболие, вазомоторен ринит, сърбеж).

Лека миризма на сяра не означава промяна на продукта, а се дължи на спецификата на активната съставка.

Това лекарство съдържа аспартам, който е източник на фенилаланин. Може да навреди на пациенти с фенилкетонурия.

Липсват както клинични така и неклинични данни за употребата на аспартам при кърмачета под 12-седмична възраст.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, фруктоза, пълнен лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия

Антитусивни лекарства и муколитични агенти, като ацетилцистеин, не трябва да бъдат прилагани едновременно, защото намаляването на кашличния рефлекс може да доведе до натрупване на бронхиален секрет.

Активният въглен може да намали ефекта на ацетилцистеин.



Не се препоръчва едновременното разтваряне на ацетилцистеин лекарствени форми с други лекарства.

Съществуващите данни за инактивиране на антибиотици в резултат от ацетилцистеин, засега се отнасят само за ин-витро тестове, в които съответните вещества се смесват директно. Въпреки това, когато са необходими други перорални лекарства или антибиотици, е препоръчително те да се прилагат в интервал от 2 часа след ацетилцистеин. Това не се отнася до лоракарбеф.

Доказано е, че едновременното прилагане на нитроглицерин и ацетилцистеин причинява значителна хипотония и изразена дилатация на темпоралната артерия. Ако е необходимо лечение едновременно с нитроглицерин и ацетилцистеин, пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от главоболие и наблюдавани за хипотония, която може да бъде тежка.

Едновременната употреба на ацетилцистеин и карбамазепин може да доведе до субтерапевтични нива на карбамазепин.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Промени в лабораторни показатели

Ацетилцистеин може да причини смущения в колориметричния аналитичен метод за измерване на салицилати. Ацетилцистеин може да попречи при изследване на кетони в урината.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ацетилцистеин при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Флуимуцил по време на бременност.

Преди да се използва по време на бременност, трябва да бъдат оценени потенциалните рискове спрямо възможните ползи.

Кърмене

Не е известно дали ацетилцистеин/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Флуимуцил, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на ацетилцистеин върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета при хора при прилагане на препоръчителните дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флуимуцил не повлиява способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, свързани с перорално приложение на ацетилцистеин са стомашно-чревни по своето естество. Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок, анафилактична/анафилактоидна реакция, бронхоспазм, ангиоедем, обрив и сърбеж са докладвани по-рядко.

В таблицата по-долу нежеланите реакции са изброени по системо-органични класове и честота (много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечесто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), много редки ($<1/10000$) и с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта:

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции			
	Нечести ($\geq 1/1,000$; $<1/100$)	Редки ($\geq 1/10,000$; $<1/1,000$)	Много редки ($<1/10,000$)	Неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност		Анафилактичен шок, анафилактични/анафилактоидни реакции	
Нарушения на нервната система	Главоболие			
Нарушения на слуха и лабиринта	Шум в ухото			
Сърдечни нарушения	Тахикардия			
Нарушения на съдовата система			Хеморагии	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазм, диспнея		
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане, диария, стоматити, коремна болка, гадене	Диспепсия		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария, обрив, ангиоедем, сърбеж			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска			Оток на лицето
Изследвания	Спад на кръвното налягане			

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщени са много редки случаи на поява на тежки кожни реакции, като синдром на Stevens Johnson и синдром на Lyell, съпадащи по време с приложението на ацетилцистеин. В повечето случаи е идентифициран най-малко още един подозиран лекарствен продукт.



участващ в отключването на посочените по-горе кожно-лигавични синдроми. Поради това, е необходимо веднага да се потърси медицинска помощ, и ако се появят някакви нови промени на кожата или лигавиците Флуимуцил трябва да се спре незабавно. Намаляване на агрегацията на тромбоцитите по време на приложение на ацетилцистеин е потвърдена при различни изследвания. Клиничното значение на тези находки все още не е установено.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Здрави доброволци са получавали 11,2 g ацетилцистеин дневно в продължение на три месеца, без никакви сериозни нежелани ефекти. Пероралните дози до 500 mg ацетилцистеин/kg телесно тегло се понасят без никакви симптоми на отравяне.

Симптоми

Предозирането може да доведе до стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане и диария.

Лечение

Няма специфичен антидот за ацетилцистеин и лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: муколитици, АТС код: R05CB01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Ацетилцистеин [N-ацетил-L-цистеин (NAC)] оказва съществено муколитично-втечняващо действие върху лигавицата и мукопурулентните секрети чрез деполимеризиране на мукопротеиновите комплекси и нуклеиновите киселини, които увеличават вискозитета на стъкловидния и гноен компонент на храчката и на другите секрети.

Допълнителни свойства са: намаляване на индуцираната хиперплазия на мукозни клетки, увеличаване производството на повърхностно активно вещество чрез стимулиране на пневмоцити тип II, стимулиране на мукореснистната активност, водещо до подобряване на мукореснистния клирънс.

Ацетилцистеин проявява пряко антиоксидантно действие, тъй като е обогатен с нуклеофилно свободна тиолова (-SH) група, която може да взаимодейства директно с електрофилната група на оксидантните радикали. Особено интересна е констатацията/факта, че ацетилцистеин защитава α -антитрипсина, еластаза инхибиращ ензим, от инактивирането на хипохлористата киселина (HOCl) - мощен окисляващ агент, произвеждан от ензима миелопероксидаза на активираните фагоцити.

Освен това, молекулярната структура на ацетилцистеина му позволява лесно да преминава през клетъчните мембрани. Вътре в клетката ацетилцистеин се деацетилизира до L-цистеин аминокиселина, необходима за синтеза на глутатион (GSH). Ацетилцистеин в допълнение проявява косвен антиоксидантен ефект чрез своята роля като прекурсор (GSH).



GSH е силно активен трипептид, повсеместно разпространен в различните тъкани на животните, който е от основно значение за поддържането на функционалния капацитет и на морфологичната цялост на клетката. Всъщност той е най-важния вътреклетъчен защитен механизъм срещу окисляващите радикали, външни и вътрешни и срещу множество цитотоксични вещества, включително и парацетамол. Парацетамол проявява своето цитотоксично действие чрез прогресивното обедняване на GSH.

Ацетилцистеин има роля от първостепенно значение за поддържане на достатъчни нива на GSH, което допринася за предпазване на клетката. Затова ацетилцистеин представлява специфичен антидот при отравяне с парацетамол.

Клинична ефикасност и безопасност

Муколитичния ефект на ацетилцистеин е клинично доказан в няколко плацебо-контролирани клинични проучвания.

Brocard и др. оценяват муколитична дейност на ацетилцистеин в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 215 пациенти със следната диагноза: остър бронхит (84), суперинфекции на хроничен бронхит (95), усложнен бронхит при пациенти с тежка хронична дихателна недостатъчност (36). Пациентите получават 1 саше от 200 mg ацетилцистеин три пъти дневно или плацебо в продължение на 10 дни. В допълнение всички пациенти получават стандартна антибиотична терапия (амоксцилин) в продължение на 7 дни. Статистическият анализ, сравняващ обем и вискозитет на храчката, показва, че ацетилцистеин е бил значимо много по-ефективен от плацебо.

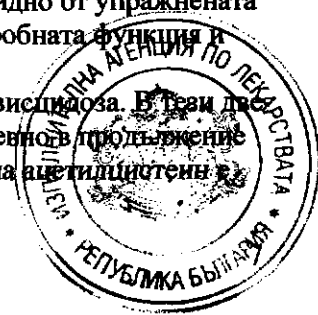
Голямо многоцентрово проучване е проведено за оценка на ефикасността на ацетилцистеин 200 mg, прилаган два пъти дневно при 495 пациенти (254 ацетилцистеин; 241 плацебо) с хроничен бронхит над 6 месеца. Резултатите от проучването показват, че средните месечни резултати за характеристиките на храчките, затруднено експекторирание и тежестта на кашлица обикновено изчезват от началото до края на 6-ия месец. Тази обща тенденция е наблюдавана и в групата на плацебо; Въпреки това, лечението с ацетилцистеин е включвало значително много по-голям спад на месечните резултати за характеристиката на храчките, усилията за отхрачване и тежестта на кашлицата. След шест месеца на ацетилцистеин, средните оценки за обема на храчки, дебелина и загняване достигнаха стойност от 1 или по-малко, което означава "малко променени" и в част от случаите "без храчки". Това показва, че в дългосрочен план ацетилцистеин значително премахва хиперсекреторното състояние на бронхиалната слуз и съпътстващите симптоми при популацията от проучването. Основният ход на заболяването се подобрява значително ($p < 0,001$) при пациентите, получаващи ацетилцистеин в сравнение с плацебо групата, както в общите резултати, така и в различни точки през последователните месеци.

Антиоксидантният ефект на ацетилцистеин е възможно обяснение на резултатите, получени при изследването на Stav и др. В това проучване, ацетилцистеин прилаган 1200 mg дневно в продължение на 6 седмици се сравнява с плацебо при 24 пациенти с ХОББ. Резултатите показват, че използването на ацетилцистеин е свързано със значително подобряване на инспираторния капацитет и във форсирания експираторен витален капацитет (FVC), вероятно дължащи се на намаление на въздушния капан.

Приложението на ацетилцистеин е оценено като перорално или аерозолизирано лечение и при пациенти с идиопатична пулмонална фиброза. В проучването IFIGENIA, една година лечение с ацетилцистеин 600 mg x 3, в допълнение към стандартното лечение на IPF (преднизон и азатиоприн), запазва жизненоважния капацитет и капацитета при едно вдишване на дифузионен въглероден оксид (DLCO) при тази популация.

Изследването на Tomioka и др. сравнява инхалационна терапия с ацетилцистеин в сравнение с бромхексин хидрохлорид като контролна група; Лечението се прилага в продължение на 12 месеца. Ацетилцистеин показва забавяне развитието на болестта, както е видно от упражнената десатурация, СТ с висока резолюция и серум KL-6, без да влияят на белодробната функция и качеството на живот.

Две проучвания оценяват лечението с ацетилцистеин при пациенти с муковисцидоза. В тези две проучвания ацетилцистеин се прилага в много високи дози (до 3000 mg дневно в продължение на 4 седмици), без значителна токсичност. Антиоксидантната ефикасност на ацетилцистеин е



свързана със значително намаляване активността на еластазата в храчките, най-силният предиктор на белодробната функция при пациенти, засегнати от кистозна фиброза. Освен това, при лечение се намалява тежестта на неутрофилите на дихателните пътища както и броят на неутрофилите на дихателните пътища, активно освобождаващи богати на еластаза гранули.

Педиатрична популация

В рамките на програмата за клинично разработване, няколко проучвания са изследвали ефикасността и безопасността на пероралния ацетилцистеин при педиатрични пациенти. Miranda Ribeiro и др. проучва употребата на перорален ацетилцистеин при лечение на бронхиални заболявания при педиатрични пациенти чрез отворено, не-сравнително клинично изпитване. Изследвани са осемдесет пациента. Средната възраст е била 2,9 години (от 23 дни до 11 години).

Ацетилцистеин се прилага перорално 10-50 mg /kg/ден в две до три разделени дози за 7 до 110 дни (средна продължителност 26,7 дни). Отлични или добри клинични резултати са постигнати при 59 пациента (88% от оценяваната популация) и добри радиологични резултати при 55 пациенти (82%). Клиничните и радиологичните резултати показват, че пероралния ацетилцистеин е много полезен при лечението на педиатрични пациенти с респираторни заболявания.

Nikolic оценява влиянието на ацетилцистеин върху дихателните функции в проучване, проведено при 20 пациенти на възраст от 3 до 14 години, страдащи от различни остри рецидивирани бронхити.

Антибиотици са използвани само в острата фебрилна фаза на бронхита и други лекарства не са давани по време на лечението с ацетилцистеин, който, в зависимост от възрастта, е прилаган перорално в продължение на 4 дни в доза от 100 или 200 mg три пъти дневно. Някои пациенти са подложени на спирометрия, но някои от тях не са оказали съдействие и са наблюдавани само клинично. Резултатите, получени с ацетилцистеин показват, че е съкратена продължителността на катаралното възпаление на гърлото и клинични признаци на бронхита. Отстраняване на секрета с помощта на ацетилцистеин помага да се лекува възпалителния процес. След 4 дни лечение с ацетилцистеин, стойности на виталния капацитет и белодробния въздушен поток се връщат към нормалните при пациенти с обикновен или повтарящ се катарален бронхит, и остават непроменени при пациенти с бронхиална алергия.

Rudnik и др. провеждат 3 неконтролирани изпитвания за оценка на ефикасността и безопасността на пероралния ацетилцистеин (50 mg два пъти дневно до 200 mg три пъти дневно) в продължение на 4 седмици при 58 деца с хронични белодробни заболявания. Поспециално, първото проучване оценява клиничните находки и находките при рентгенова графия на гръдния кош при 46-те деца на възраст от 2 месеца до 12 години. Благоприятни ефекти са получени и при 41 деца - изчезване на клиничните симптоми при 17 и подобрение при 24 от децата. Изчезване или намаляване на патологични рентгенови находки също са докладвани в 15 случая. Само при 5 деца не се наблюдава подобрение.

Szekely лекува 20 деца с бронхоскопски установен хроничен бронхит на възраст от 6 до 12 години с ацетилцистеин 100 mg три пъти дневно за 37 дни. По време на проучването не е прилагано никакво друго лечение, освен антипиретици в случай на повишена температура. Кашлицата изчезва при всички пациенти до края на първата седмица от лечението. Регресия на възпалението на мукусната мембрана при 10 пациента, спиране на хиперсекреция при 2 пациенти, потвърждават терапевтичната ефективност на перорален ацетилцистеин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При хората ацетилцистеин се абсорбира напълно при перорално приложение.

Поради метаболизма в чревната стена и ефекта на първо преминаване, бионаличността на ацетилцистеин приет през устата е много ниска (около 10%). Не са отчетени разлики за различните лекарствени форми. При пациенти с различни заболявания на дихателните пътища или сърдечни заболявания максималната плазмена концентрация се получава между два и три часа след прилагане и остава с високи нива в продължение на 24 часа.



Разпределение

Ацетилцистеин се разпространява както под неметаболизирана (20%) така и в метаболизирана (активна) (80%) форма и най-вече може да се намери в черния дроб, бъбреците, белите дробове и бронхиалните секрети. Обемът на разпределение на ацетилцистеин варира от 0,33 до 0,47 L/kg. Свързването с протеините е около 50% четири часа след прием на дозата и намалява до 20% към 12-ия час.

Биотрансформация

След перорално приложение ацетилцистеин претърпява бърз и пълен метаболизъм в чревната стена и черния дроб.

Полученото съединение, цистеин, се счита за активен метаболит. След този етап на трансформация, ацетилцистеина и цистеина споделят един и същ метаболитен път.

Елиминиране

Бъбречният клирънс може да се изчисли на около 30% от общия телесен клирънс. След перорално приложение терминалния полуживот от общия ацетилцистеин е 6,25 (4,59 – 10,6) часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на ацетилцистеин е пропорционална на приложената доза в диапазон на дозата между 200-3200 mg/m² за AUC и C_{max}.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

В проучвания за остра токсичност, перорални стойности на LD₅₀ се определят при 8 и >10 g/kg тегло за мишки и плъхове, съответно.

При продължително лечение пероралната доза 1 g/kg/ден се понася добре от плъховете в продължение на 12 седмици. При кучета перорален прием от 300 mg/kg/ден в продължение на 1 година не води до токсични реакции. Въз основа на резултатите от ин-витро и ин-виво тестове ацетилцистеин не се счита за генотоксичен.

Репродуктивни проучвания, проведени при плъхове при перорални дози до 2000 mg/kg/ден и при зайци, при перорални дози до 1000 mg/kg/ден не са показали данни за нарушен фертилитет при женските индивиди или увреждане на плода, причинени от ацетилцистеин. При лечение на мъжки плъхове с ацетилцистеин - перорален прием 250 mg/kg/ден в продължение на 15 седмици, също не се повлиява фертилитета или общото репродуктивно поведение на животните.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аспартам, бетакаротен 1 % CWS/M, портокалов аромат, сорбитол.

6.2 Несъвместимости

Ацетилцистеин съдържащи продукти не трябва да се смесват с други лекарствени продукти.



6.3 Срог на годност

3 години.

Срокът на годност се отнася за правилно съхраняван продукт в оригиналната опаковка. След приготвяне на разтвора, продуктът следва да се приема без прекомерно забавяне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Каширани алуминий/полиетилен сашета. Сашетата се доставят в картонени кутии, съдържащи 10, 20 или 30 сашета.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso – Milano
Италия

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060668

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 ноември 2006 г.
Дата на последно подновяване: 03 август 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2020

