

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fluimukan Junior 100 mg granule za oralnu otopinu

Fluimukan 200 mg granule za oralnu otopinu

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica (5 g granula) Fluimukan Junior 100 mg granula za oralnu otopinu sadrži 100 mg acetilcisteina.

Jedna vrećica (5 g granula) Fluimukan 200 mg granula za oralnu otopinu sadrži 200 mg acetilcisteina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna vrećica granula sadrži 0,8 mg boje Sunset Yellow FCT (E110) i približno 4,3 g saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu otopinu

Opis: narančasto prošarane granule

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Fluimukan je mukolitik koji se koristi u liječenju akutnih i kroničnih bolesti dišnog sustava s obilnom sekrecijom guste sluzi i otežanim iskašljavanjem.

Fluimukan Junior 100 mg granule za oralnu otopinu namijenjene su za primjenu u odraslih i djece starije od 2 godine, a Fluimukan 200 mg granule za oralnu otopinu namijenjene su za primjenu u odraslih i djece starije od 6 godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Fluimukan Junior 100 mg*

##### Odrasli i djeca starija od 14 godina

200 mg (2 vrećice) 2-3 puta na dan

Najveća dnevna doza iznosi 600 mg acetilcisteina.

##### Djeca od 6 do 14 godina

100 mg (1 vrećica) 3 – 4 puta na dan.

Najveća dnevna doza iznosi 400 mg acetilcisteina.

##### Djeca od 2 do 5 godina

100 mg (1 vrećica) 2 – 3 puta na dan.  
Najveća dnevna doza iznosi 300 mg acetilcisteina.

Primjena u djece mlađe od 2 godine se ne preporučuje.

#### **U slučaju mukoviscidoze**

##### **Djeca od 6 do 14 godina**

200 mg (2 vrećice) 3 puta na dan.  
Najveća dnevna doza iznosi 600 mg acetilcisteina.

##### **Djeca od 2 do 5 godina**

100 mg (1 vrećica) 4 puta na dan.  
Najveća dnevna doza iznosi 400 mg acetilcisteina.

#### ***Fluimukan 200 mg***

##### **Odrasli i djeca starija od 14 godina**

200 mg (1 vrećica) 2 – 3 puta na dan.  
Najveća dnevna doza iznosi 600 mg acetilcisteina.

##### **Djeca od 6 do 14 godina**

200 mg (1 vrećica) 2 puta na dan.  
Najveća dnevna doza iznosi 400 mg acetilcisteina

#### **U slučaju mukoviscidoze**

##### **Odrasli i djeca starija od 6 godina**

200 mg (1 vrećica) 3 puta na dan.  
Najveća dnevna doza iznosi 600 mg acetilcisteina.

#### **Trajanje primjene**

Fluimukan granule ne smiju se koristiti dulje od 4 – 5 dana, osim ako liječnik ne odredi drugačije.

#### **Način primjene**

Za primjenu kroz usta. Granule treba otopiti u čaši vode ili čaja i popiti.  
Tijekom liječenja treba piti dosta tekućine, jer se time pojačava mukolitički učinak lijeka.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Acetilcistein ne smije se davati djeci mlađoj od 2 godine (vidjeti dio 4.4.).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bolesnici s bronhalnom astmom moraju se pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Dođe li do bronhospazma, primjena acetilcisteina mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje.

Oprez je potreban kada se lijek daje bolesnicima s ulkusom u anamnezi, osobito ako istovremeno uzimaju i lijekove za koje je poznato da nadražuju sluznicu probavnog sustava.

Vrlo rijetko su prijavljivane teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma ili Lyellova sindroma vremenski povezane s primjenom acetilcisteina. Ako se pojave promjene na koži ili sluznici, potrebno je prestati uzimati Fluimukan granule za oralnu otopinu i odmah se obratiti liječniku.

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

Poseban oprez potreban je i u bolesnika s razvijenom netolerancijom na histamin. U ovih je bolesnika potrebno izbjegavati dugotrajnu primjenu Fluimukan granula, jer one mogu utjecati na metabolizam histamina i prouzročiti simptome netolerancije (npr. glavobolja, vazomotorni rinitis, svrbež).

#### *Djeca i adolescenti*

Mukolitici mogu u djece mlađe od 2 godine uzrokovati blokadu dišnih puteva zbog fizioloških karakteristika dišnih puteva u ovoj dobnoj skupini i njihove ograničene sposobnosti iskašljavanja sluzi. Zbog toga su mukolitici kontraindicirani u djece mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.3.). Zbog visokog sadržaja djelatne tvari, u skupini bolesnika mlađih od 6 godina doziranje nije moguće postići primjenom Fluimukan 200 mg (vidjeti dio 4.2.).

Jedna vrećica Fluimukan granula za oralnu otopinu sadrži približno 4,3 g saharoze.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Bojilo Sunset yellow (E110) može uzrokovati alergijske reakcije.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zbog oslabljenog refleksa kašlja, istodobna primjena tableta Fluimukan granula i antitusika može prouzročiti opasan zastoj sekreta zato treba posebno pažljivo postaviti dijagnozu za slučaj kombiniranog liječenja.

Izvješća o inaktivaciji antibiotika (tetraciklina, aminoglikozida, penicilina) djelovanjem acetilcisteina dosad su bila ograničena na *in vitro* ispitivanja, u kojima su supstancije bile izravno pomiješane. Između primjene navedenih lijekova i Fluimukana granula treba proći najmanje dva sata.

Navedeno se ne odnosi na cefiksim i lorakarbef.

#### *Acetilcistein/nitroglicerina*

Istodobna primjena s acetilcisteinom može povećati učinak gliceril trinitrata (nitroglicerina) na vazodilataciju i inhibiciju agregacije trombocita.

Ukoliko se istodobna primjena acetilcisteina i nitroglicerina smatra nužnom, bolesnike treba nadzirati kako ne bi došlo do teške hipotenzije, koja se ponekad može predvidjeti pojavom glavobolje.

Aktivni ugljen u velikim dozama (primijenjen kao antidot) može umanjiti učinkovitost acetilcisteina.

#### *Promjene u laboratorijskim vrijednostima*

Acetilcistein može utjecati na određivanje salicilata kolorimetrijskom metodom.

Acetilcistein može utjecati na rezultate određivanja ketonskih tijela u urinu.

Otapanje drugih lijekova u otopinama acetilcisteina ne preporučuje se.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Malo je kliničkih podataka o primjeni acetilcisteina u trudnica. Eksperimentalna ispitivanja na pokusnim životinjama ne upućuju na izravne ili posredne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Nema dostupnih podataka vezano uz izlučivanje acetilcisteina u majčino mlijeko.

Acetilcistein se tijekom trudnoće i dojenja može primjenjivati samo, ako je prema mišljenju liječnika, očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije poznato.

#### 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 (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	reakcije preosjetljivosti		anafilaktički šok, anafilaktička /anafilaktoidna reakcija	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	tinitus			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja			
<i>Srčani poremećaji</i>	tahikardija			
<i>Krvožilni poremećaji</i>	hipotenzija		hemoragija	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		dispneja, bronhospazam – uglavnom u bolesnika s hiperaktivnim bronhalnim sustavom, praćen bronhalnom astmom		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	stomatitis, bolovi u trbuhu, proljev, povraćanje, mučnina	dispepsija		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	urtikarija, osip, angioedem, svrbež, egzantem		Stevens-Johnsonova sindrom, toksična epidermalna nekroliza.	
<i>Opći poremećaji</i>	vrućica			edem lica

<i>reakcije na mjestu primjene</i>				
------------------------------------	--	--	--	--

Različita ispitivanja potvrdila su da acetilcistein smanjuje agregaciju trombocita. Klinički značaj toga nije potvrđen.

#### 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Do danas nisu zabilježeni slučajevi toksičnog predoziranja kod oralne primjene acetilcisteina. U dobrovoljaca koji su tijekom 3 mjeseca uzimali 11,6 g acetilcisteina na dan nisu zapažene teške nuspojave. Nije bilo znakova intoksikacije pri oralnim dozama do 500 mg acetilcisteina/kg tjelesne težine.

#### *Simptomi predoziranja*

Simptomi predoziranja su gastrointestinalni poremećaji poput mučnine, povraćanja i proljeva. U djece može doći do hipersekrecije.

#### *Liječenje predoziranja*

Ako je potrebno, provodi se simptomatsko liječenje.

Iskustva s intravenski primijenjenim acetilcisteinom pri liječenju trovanja paracetamolom, pokazuju korist kod najveće dnevne doze do 30 g. Acetilcistein u krajnje visokim koncentracijama može uzrokovati djelomično ireverzibilne anafilaktoidne reakcija, posebice pri brzom ubrizgavanju. Prijavljen je jedan slučaj fatalnog epileptičkog napada i edema mozga nakon masivnog intravenskog predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje kašlja i prehlade; mukolitici  
ATK oznaka: R05CB01

Acetilcistein je derivat aminokiseline cistein, a djeluje mukolitički i antioksidativno.

#### Mukolitički učinak

U dišnom sustavu acetilcistein djeluje sekretolitički i sekretomotorički. Razgrađuje disulfidne veze mukopolisaharidnih lanaca i ima depolimerizacijski učinak na lance DNK (u gnojnoj sluzi). Zbog toga smanjuje viskoznost bronhalnog sekreta i omogućava njegovo lakše iskašljavanje.

#### Antioksidativni učinak

Drugi se mehanizam djelovanja acetilcisteina temelji na sposobnosti njegovih reaktivnih SH-skupina da vežu kemijske radikale i da ih detoksiciraju.

N-acetilcistein, kao i njegovi metaboliti, ima povoljan učinak u zaštiti stanica od slobodnih radikala i to na dva načina:

- prvi je aktivnost direktnog uklanjanja slobodnih radikala od strane N-acetilcisteina.

- drugi je neizravni antioksidativni učinak povezan s njegovom ulogom prekursora glutationa (opskrba cisteinom neophodna je za sintezu i dopunjavanje glutationa). Glutation igra naznačajniju ulogu u zaštiti stanica od oksidativnog oštećenja i toksičnosti ksenobiotičkih elektrofila, te u održavanju redoks homeostaze.

Acetilcistein doprinosi povećanju sinteze glutationa, što je važno zbog uklanjanja različitih štetnih tvari iz organizma ili zbog stanja koja su štetna za organizam. To objašnjava i njegovo djelovanje kao antidota kod intoksikacije paracetamolom.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### *Apsorpcija*

Nakon oralne primjene, acetilcistein se iz probavnog sustava brzo i gotovo potpuno apsorbira. Metabolizira se u jetri i stijenci crijeva u farmakološki neaktivne metabolite, cistein, diacetilcistin, te cistin i druge miješane disulfide.

Studijama je utvrđena ukupna razina N acetilcisteina u deproteiniziranoj plazmi, uključujući smanjenje njegove količine metaboliziranjem i prelazak u mješovite disulfide, pri čemu je bioraspoloživost lijeka nakon oralne primjene 6% do 10%.

### *Distribucija*

N-acetilcistein oksidira u cistein prije nego dođe u sitemsku cirkulaciju, te da mala bioraspoloživost nije rezultat nepotpune apsorpcije već opsežnog metabolizma tijekom prolaza.

Maksimalne razine u plazmi, kod ljudi, postižu se nakon 1 do 3 sata, kada razina aktivnog metabolita cisteina u plazmi iznosi oko 2 µg/ml. Približno 50% acetilcisteina vezano je za bjelančevine plazme. Najveću tkivnu koncentraciju acetilcistein postiže u jetri, bubrezima i plućima. Raspodjela acetilcisteina u plućima je oko 48%.

### *Biotransformacija*

Nakon oralne primjene, lijek prolazi kroz opsežni metabolizam prvog prolaza kroz jetru i stjenku crijeva. Acetilcistein i njegovi metaboliti pojavljuju se u tri različita oblika u organizmu: dijelom su slobodni, dijelom vezani za bjelančevine labilnim disulfidnim vezama, a dijelom su ugrađeni u aminokiselinu cistein. Pokazano je da se biotransformacija sastoji pretežno od deacetiliranja, što se smatra glavnim čimbenikom koji određuje nisku oralnu bioraspoloživost slobodnog N-acetilcisteina od otprilike 10% u plazmi i drugim tjelesnim tekućinama, poput bronhoalveolarne tekućine.

Vrijeme poluživota acetilcisteina približno je 1 sat i uglavnom ovisi o brzini biotransformacije u jetri. Poremećaji funkcije jetre produljuju vrijeme poluživota u plazmi do 8 sati.

### *Eliminacija*

Više od 1/3 oralno primijenjenog acetilcisteina (38%) izlučuje se putem bubrega u obliku neaktivnih metabolita (anorganski sulfati, diacetilcistin).

Nakon oralne primjene, N-acetilcistein ima poluvrijeme eliminacije 6,25 sati.

U štakora acetilcistein prolazi placentu i prisutan je u plodnoj vodi.

0,5; 1; 2 i 8 sati nakon oralne primjene 100 mg/kg acetilcisteina, razina metabolita L-cisteina u posteljici i amnionskoj tekućini premašuje razinu izmjerenu u plazmi majke životinje.

Nema dostupnih podataka o prolasku acetilcisteina kroz posteljicu i izlučivanju u majčinom mlijeku, te na mogući učinak na embrij ili dijete.

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

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### *Akutna toksičnost*

U eksperimentalnim ispitivanjima akutna toksičnost acetilcisteina je mala. Za liječenje predoziranja vidjeti dio 4.9.

#### *Kronična toksičnost*

U ispitivanjima koja su trajala do jedne godine, na različitim životinjskim vrstama (štakori, psi), nisu primijećene patološke promjene.

#### *Kancerogenost, mutagenost*

Ne očekuju se mutageni učinak acetilcisteina. Rezultati ispitivanja mutagenog učinka acetilcisteina u bakterijama bili su negativni.

Kancerogenost acetilcisteina nije ispitivana.

#### *Reproduktivna toksičnost*

U embriotoksičnim ispitivanjima, koja su provedena na skotnim kunićima i štakorima tijekom perida organogeneze, nisu nađene malformacije. Doze su bile 250, 500 i 750 mg/kg u kunića te 500-1000 i 2000 mg/kg u štakora.

Rezultati ispitivanja učinka oralno danog acetilcisteina na fertilitet i perinatalnu ili postnatalnu toksičnost bili su negativni. Rezultati tih studija pokazuju da acetilcistein nije oštetio funkcije gonada, niti štetno djelovao na fertilitet, porod, dojenje ili razvoj okoćene životinje.

U štakora, acetilcistein prolazi kroz posteljicu i nađen je u amnijskoj tekućini. Osam sati nakon oralne primjene, razina metabolita L-cisteina u posteljici i u fetusu bila je veća od razine u plazmi majke.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

saharin  
saharoza  
boja Sunset yellow (E110)  
aroma naranče.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Vrećice od četveroslojne folije: papir/LDPE/Al/LDPE  
20 vrećica s 5 g granula od 100 mg acetilcisteina, u kutiji  
30 vrećica s 5 g granula od 100 mg acetilcisteina, u kutiji  
20 vrećica s 5 g granula od 200 mg acetilcisteina, u kutiji

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

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

Fluimukan Junior 100 mg granule za oralnu otopinu: HR-H-665864859

Fluimukan 200 mg granule za oralnu otopinu: HR-H-097973587

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Fluimukan Junior 100 mg granule za oralnu otopinu: 22. ožujka 2005./04. siječnja 2016.

Fluimukan 200 mg granule za oralnu otopinu: 22. ožujka 2005./04. siječnja 2016.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. veljače 2022.