

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FLUIMUCIL 300 mg/3 ml soluție injectabilă/soluție pentru inhalat prin nebulizator/soluție pentru instilație endotraheobronșică

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă a 3 ml soluție injectabilă/soluție pentru inhalat prin nebulizator/soluție pentru instilație endotraheobronșică conține acetilcisteină 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 43 mg (1,9 mmol)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/soluție pentru inhalat prin nebulizator/soluție pentru instilație endotraheobronșică
Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile, cu un slab miros sulfuros.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul afecțiunilor respiratorii caracterizate prin hipersecreție densă și vâscoasă: bronșită acută, bronșită cronică și exacerbările acesteia, emfizem pulmonar, mucoviscidoză și bronșiectazii.

4.2 Doze și mod de administrare**Administrare intravenoasă**

Produsul trebuie administrat în perfuzie lentă în soluție salină sau soluție glucoză 5%.

De asemenea, la pacienții spitalizați, administrarea Fluimucil 300 mg/3 ml este posibilă și prin injectare intravenoasă lentă.

Vârsta	Doza zilnică totală
Copii cu vârsta sub 2 ani	La copii cu vârsta sub 2 ani acetilcisteina trebuie administrată intravenos numai în spital, în indicații stricte, vezi pct. 4.3.
Copii cu vârsta sub 6 ani	La acest grup de vârstă este de preferat administrarea pe cale orală. Cu toate acestea, dacă este indicat tratamentul intravenos, doza la copii cu vârsta sub 6 ani este de 10 mg acetilcisteină/kg și zi.
Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-14 ani	1/2 fiolă de 1-2 ori pe zi (echivalent cu 150-300 mg acetilcisteină)

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 14 ani	1 fiolă de 1-2 ori pe zi (echivalent cu 300-600 mg acetilcisteină)
--	--

Administrare sub formă de aerosoli

Adulți: De fiecare dată, se administrează prin nebulizator 1 fiolă de 300 mg, de 1-2 ori pe zi, timp de 5-10 zile.

Copii: până la o fiolă de 300 mg o dată sau de 2 ori pe zi timp de 5 până la 10 zile în cazul copiilor care cooperează.

Datorită siguranței bune a administrării medicamentului, frecvența administrărilor și dozele aproximative pot fi modificate de către medic în limitele acceptate, în funcție de răspunsul clinic și efectul terapeutic, fără a fi necesară diferențierea dozei la adulți față de cea la copii.

Instilație endotraheobronșică

Adulți și copii: De fiecare dată, se administrează 1 fiolă de 300 mg, de 1-2 ori pe zi, sau de câte ori este necesar, în funcție de metodele selectate (cateter permanent, bronhoscop, etc.).

Instilație endoauriculară sau lavajul altor cavități

Adulți și copii: Doza medie recomandată este de ½ fiolă, de fiecare dată.

Soluția trebuie să fie compatibilă (5% dextroză în apă, 0,45% clorură de sodiu sau apă pentru injecții).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la acetilcisteină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La nou-născuți și copii cu vârsta sub 2 ani Fluimucil 300 mg/3 ml trebuie administrat doar în indicații stricte și sub supraveghere medicală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Îndeosebi administrarea acetilcisteinei prin inhalarea aerosolilor poate determina, la începutul tratamentului, fluidificarea secrețiilor bronșice și creșterea simultană a volumului acestora. La pacienții care nu pot expectora în mod adecvat este necesară eliberarea căilor respiratorii prin drenaj postural sau prin aspirație bronșică pentru a se preveni retenția secrețiilor.

Administrarea acetilcisteinei pe cale intravenoasă necesită supraveghere medicală. Efectele nedorite după administrarea acetilcisteinei prin perfuzie intravenoasă au o probabilitate mai mare de apariție dacă perfuzia se face prea rapid sau într-o doză excesivă. De aceea, se recomandă să se urmeze cu strictețe indicațiile de la pct. **4.2 Doze și mod de administrare.**

Se recomandă precauție la utilizarea produsului de către pacienții cu ulcer peptic sau cu un istoric de ulcer peptic, în special în cazul administrării concomitente a altor medicamente cu un efect iritant cunoscut asupra mucoasei gastrice.

Astm bronșic

Există unele evidențe că pacienții cu antecedente de atopie și astm bronșic pot prezenta un risc crescut de a dezvolta o reacție anafilactoidă.

Pacienții cu astm bronșic trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului. Dacă apare bronhospasmul, administrarea de acetilcisteină trebuie oprită imediat și se inițiază tratamentul corespunzător.

Intoleranța la histamină

Acetilcisteina poate afecta moderat metabolismul histaminei. Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea produsului pentru tratament pe termen lung la pacienții cu intoleranță la histamină, deoarece pot apărea simptome de intoleranță.

Reacții anafilactoide

Reacțiile anafilactoide / de hipersensibilitate apar la administrarea de acetilcisteină. Pacientul trebuie urmărit cu atenție în această perioadă pentru a observa semnele unei reacții anafilactoide.

Copii și adolescenți

Aceleași atenționări și precauții raportate pentru adulți se aplică și copiilor și adolescenților.

Informații despre excipienți

Acest medicament conține 43 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare fiolă (1,9 mmol) echivalent cu 2,15% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

După deschiderea fiolei se poate simți un miros sulfuros; acesta nu reprezintă un semn de modificare a calității medicamentului. Soluția de acetilcisteină își poate schimba culoarea în roz, după deschiderea fiolei sau după transferul acesteia în echipamentul pentru aerosoli, dar aceasta nu afectează eficacitatea și tolerabilitatea medicamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

S-a observat că administrarea concomitentă a acetilcisteinei cu nitroglicerina provoacă o hipotensiune arterială semnificativă și mărește dilatarea arterei temporale. Dacă este necesară administrarea concomitentă a acetilcisteinei cu nitroglicerina, pacienții trebuie monitorizați în caz de apariție a hipotensiunii arteriale, care poate fi severă și trebuie atenționați de posibila apariție a cefaleei.

Medicamentele antitusive și acetilcisteina nu trebuie administrate concomitent, deoarece reducerea reflexului de tuse poate duce la acumularea de secreții bronșice.

Până în prezent, rapoartele privind inactivarea antibioticelor de către acetilcisteină, se referă doar la testele *in vitro* în care substanțele relevante au fost amestecate direct. Prin urmare, nu se recomandă dizolvarea formelor farmaceutice de acetilcisteină concomitent cu alte medicamente.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți.

Influențarea analizelor de laborator

Acetilcisteina poate cauza interferențe cu metoda de determinare colorimetrică pentru măsurarea salicilatului.

Acetilcisteina poate interfera cu testul de cetonă în urină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date clinice limitate privind utilizarea acetilcisteinei la femeile gravide.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Înainte de utilizarea în timpul sarcinii, trebuie să se evalueze raportul între riscurile potențiale și beneficiile potențiale.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date referitoare la excreția în laptele matern.

Riscul la copilul alăptat nu poate fi exclus.

O decizie trebuie luată privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea / renunțarea la tratamentul cu Fluimucil 300 mg/3 ml, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul acetilcisteinei asupra fertilității la om.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare în ceea ce privește fertilitatea la om la dozele recomandate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acetilcisteina nu are o influență cunoscută asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la acetilcisteină sunt în principal reacții anafilactoide, de hipersensibilitate: cele mai frecvente fiind urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului; frecvența acestora este necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Utilizare locală

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse cu frecvență necunoscută (*)
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm, rinoree, obstrucție bronșică
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită, vărsături, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit

(*) cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Utilizare parenterală

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse cu frecvență necunoscută (*)
Tulburări ale sistemului imunitar	Șoc anafilactic, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă, hipersensibilitate
Tulburări cardiace	Tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm, dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem, urticarie, bufeuri, erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem facial
Investigații diagnostice	Tensiune arterială scăzută și timp de protrombină prelungit

(*) cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cazuri foarte rare, apariția reacțiilor cutanate severe, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell, a fost raportată în legătură temporală cu administrarea de acetilcisteină.

În majoritatea cazurilor poate fi identificat cel puțin un medicament suspect asociat, probabil mai implicat în declanșarea sindromului mucocutanat raportat.

Din acest motiv, consultați medicul imediat dacă apar noi modificări cutanate sau ale mucoaselor și tratamentul cu acetilcisteină trebuie oprit imediat.

Numeroase investigații au confirmat o scădere a agregării plachetare în prezența acetilcisteinei. Semnificația clinică nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Utilizare intravenoasă

Simptome

Supradozajul cu acetilcisteină s-a raportat a fi asociat cu efecte similare reacțiilor anafilactoide indicate la pct.4.8 (Reacții adverse), dar care pot fi mai grave.

Tratament

În cazul supradozajului tratamentul se bazează pe întreruperea perfuziei, adoptarea unui tratament simptomatic și a procedurilor de resuscitare. Nu există un antidot; acetilcisteina este dializabilă.

Utilizare locală

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la utilizarea locală. Teoretic, când acetilcisteina este administrată local în doze mari poate determina fluidificarea masivă a secrețiilor mucopurulente, în special la acei pacienți cu reflex inadecvat de tuse sau expectorare.

Copii și adolescenți

Aceleași simptome și tratament se aplică și copiilor și adolescenților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: expectorante fără combinații cu antitusive, mucolitice, codul ATC: R05CB01

N-acetil-L-cisteina (acetilcisteina), exercită o acțiune mucolitică și de fluidificare intensă la nivelul mucusului și secrețiilor mucopurulente, prin depolimerizarea complexelor mucoproteice și a acizilor nucleici care conferă vâscozitate componentei vitroase și purulente a sputei și a altor secreții. Proprietăți suplimentare sunt: reducerea hiperplaziei induse de creșterea celulelor mucoase în producția de surfactanți prin stimularea pneumococilor de tip II, stimularea activității mucociliare, ceea ce duce la îmbunătățirea clearance-ului mucociliar.

Acetilcisteina exercită o acțiune antioxidantă directă, având în componență o grupare tiol nucleofilă liberă (-SH) capabilă de a interacționa direct cu grupările electrofile ale radicalilor oxidanți. Un deosebit interes îl poartă recenta descoperire conform căreia acetilcisteina protejează α 1-antitripsina, enzima inhibitoare a elastazei, împotriva inactivării acesteia de către acidul hipocloros (HOCl), un compus puternic oxidant sintetizat de mieloperoxidazele fagocitelor activate. În plus, structura moleculară permite acetilcisteinei să traverseze ușor membranele celulare. În interiorul celulelor acetilcisteina este dezacetilată și astfel devine disponibilă L-cisteina, un aminoacid esențial pentru sinteza glutationului (GSH). Acetilcisteina exercită în plus un efect antioxidant indirect prin rolul său de precursor al GSH. GSH este o tripeptidă foarte reactivă, larg distribuită în diferite țesuturi ale organismului, care este esențială pentru menținerea capacității funcționale precum și a integrității structurale celulare. De fapt, acesta reprezintă cel mai important mecanism intracelular de apărare împotriva radicalilor oxidanți, atât endogeni cât și exogeni, cât și împotriva câtorva substanțe citotoxice, inclusiv paracetamolul.

Paracetamolul își exercită acțiunea citotoxică prin sărăcirea progresivă a GSH. Acetilcisteina își joacă rolul foarte important de menținere a nivelurilor adecvate de GSH, contribuind prin aceasta la protecția celulară. Prin urmare, acetilcisteina reprezintă un antidot specific pentru intoxicația cu paracetamol.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrare orală

La om, acetilcisteina este complet absorbită după administrarea orală. Din cauza metabolismului peretelui intestinal și a efectului de prim pasaj, biodisponibilitatea acetilcisteinei administrată pe cale orală este foarte scăzută (aproximativ 10%). Nu au fost raportate diferențe pentru diferitele forme farmaceutice. La pacienții cu diferite afecțiuni respiratorii sau cardiace, concentrația plasmatică maximă se obține între una și trei ore după administrare și nivelurile rămân ridicate pe o perioadă de 24 de ore.

Distribuție

Acetilcisteina este distribuită atât în formă nemetabolizată (20%), cât și în formă metabolizată (activă)(80%) și se poate găsi în principal în ficat, rinichi, plămâni și secreții bronșice.

Volumul distribuției acetilcisteinei variază de la 0,33 la 0,47 l/kg. Legarea de proteine este de aproximativ 50% la patru ore după administrarea dozei și scade la 20% după 12 ore.

Nu există informații referitoare la traversarea barierei hemato-encefalice de către acetilcisteină sau dacă acetilcisteina este excretată în laptele matern.

Acetilcisteina traversează placenta.

Metabolizare

După administrarea orală, acetilcisteina este supusă unei metabolizări rapide și extinse în peretele intestinal și ficat.

Compusul rezultat, cisteina, este considerat ca fiind un metabolit activ. După această etapă de transformare, acetilcisteina și cisteina urmează aceeași cale de metabolizare.

Clearance-ul renal reprezintă aproximativ 30% din valoarea clearance-ului total al corpului. După administrarea orală, timpul de înjumătățire terminal al acetilcisteinei totale este de 6,25 ore.

Eliminare

După o singură doză de acetilcisteină administrată intravenos, concentrația plasmatică a acetilcisteinei totale arată o scădere poli-exponențială cu un timp de înjumătățire terminal ($T_{1/2}$) de 5,6 ore. Clearance-ul renal a fost definit la 0,11 litri/h/kg și poate reprezenta aproximativ 30% din valoarea clearance-ului total al corpului.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica acetilcisteinei este proporțională cu doza administrată în intervalul cuprins între 200 – 3200 mg/m² pentru ASC și C_{max} .

Copii și adolescenți

Timpul mediu de înjumătățire terminal al acetilcisteinei este mai lung la nou-născuți (11 ore) decât la adulți (5,6 ore). Nu există informații disponibile pentru alte grupe de vârstă.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică severă asociată cu ciroză alcoolică (scor Child-Pugh 7-13) sau ciroză biliară, primară sau secundară (scor Child-Pugh 5-7), timpul de înjumătățire la eliminare ($T_{1/2}$) a crescut cu 80%, în timp ce eliminarea a scăzut cu 30%, comparativ cu grupul de control.

Insuficiență renală

Nu există date farmacocinetice disponibile la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Tratamentul cu doze mari la șobolanii și iepurii gestați nu a evidențiat afectarea femelelor fertile sau efecte dăunătoare asupra fătului, datorită acetilcisteinei.

Tratamentul șobolanilor masculi timp de 15 săptămâni cu acetilcisteină la o doză orală considerată suficient de mare în comparație cu doza recomandată la om nu a afectat fertilitatea sau performanța reproductivă generală la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu
Edetat disodic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Deoarece acetilcisteina poate reacționa chimic cu anumite materiale (de exemplu cauciuc, fier, cupru), aparatul pentru administrarea aerosolilor trebuie să fie confecționat din sticlă și materiale plastice. Acesta trebuie spălat cu apă după utilizare.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

Data de expirare se referă la produsul în ambalaj original și păstrat în condiții optime. Se recomandă deschiderea fiolelor de Fluimucil 300 mg/3 ml la momentul utilizării: fiolele deschise sunt utilizabile numai dacă au fost ținute în frigider o perioadă care nu depășește 24 de ore. Fiolele deschise care nu îndeplinesc condițiile de mai sus nu pot fi reutilizate pentru injectare. Dacă acetilcisteina soluție a fost amestecată cu un bronhodilatator sau un alt medicament soluție trebuie utilizată cât mai repede și nu poate fi depozitată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună, prevăzute cu punct de rupere și două inele colorate pentru identificare pe gâtul fiolei, a câte 3 ml soluție injectabilă/soluție pentru inhalat prin nebulizator/soluție pentru instilație endotraheobronșică.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZAMBON S.p.A.
Via Lillo del Duca, 10-20091 Bresso (Milano), Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7716/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.