ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

# ΟNOMAΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FLUIMUCIL 600 mg/sachet Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

# ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος με κοκκία για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 600 mg ακετυλοκυστεΐνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Σορβιτόλη, ασπαρτάμη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

# ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη ρευστοποίηση των βλεννωδών εκκρίσεων της αναπνευστικής οδού σε περιπτώσεις οξειών και χρόνιων βρογχοπνευμονικών παθήσεων (βρογχίτιδα, εμφύσημα, τραχειοβρογχίτιδα, χρόνια ασθματική βρογχίτιδα).

Εάν απαιτείται, κατά τη διάρκεια οξειών εξάρσεων των βρογχίτιδων να χορηγείται ταυτόχρονα κατάλληλο αντιβιοτικό.

Για την τοξικότητα από παρακεταμόλη.

Στις περιπτώσεις δηλητηρίασης από παρακεταμόλη προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση ακετυλοκυστεΐνης, σύμφωνα με το ευρωπαϊκό πρωτόκολλο PRESCOTT και σε περίπτωση που αυτή δεν είναι διαθέσιμη γίνεται χορήγηση από το στόμα.

## Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

***Για τη ρευστοποίηση των βλεννωδών εκκρίσεων***

**Ενήλικες και Παιδιά ηλικίας από 12 ετών και άνω:**

600 mg μία φορά την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ακετυλοκυστεΐνη 600 mg, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς σε δραστική ουσία, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες κατάλληλες περιεκτικότητες άλλων προϊόντων ακετυλοκυστεϊνης των 200 mg ή 100 mg.

Αντενδείκνυται η χορήγηση σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

Τρόπος Χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Να λαμβάνεται με επαρκή ποσότητα υγρού (κατά προτίμηση με ένα ποτήρι νερό).

Το φάρμακο είναι προτιμότερο να λαμβάνεται μετά από τα γεύματα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για μια αναμενόμενη αύξηση στη ροή των εκκρίσεων.

Συνιστάται η κατανάλωση άφθονων υγρών κατά τη διάρκεια της ημέρας.

*Οδηγίες χρήσης*

Το περιεχόμενο κάθε φακελίσκου διαλύεται σε μισό ποτήρι νερό.

Διάρκεια θεραπείας

Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή του θεράποντος ιατρού εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρούν μετά από 4-5 ημέρες ή χειροτερεύουν κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να αυξηθεί από τον θεράποντα ιατρό με βάση την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας.

***Τοξικότητα από παρακεταμόλη***

Δόση εφόδου: 140 mg/Kg βάρους σώματος κατά προτίμηση στο 1ο δεκάωρο της δηλητηρίασης.

Δόση συντήρησης: 70 mg/Kg βάρους σώματος, ανά 4 ώρες μέχρι 17 δόσεις.

## Αντενδείξεις

* υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ακετυλοκυστεΐνη), ή σε άλλη χημικώς όμοια ουσία (για παράδειγμα καρβοκυστεΐνη ή κυστεΐνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
* Αντενδείκνυται σε σπάνιες περιπτώσεις κληρονομικών καταστάσεων, στις οποίες ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει ασυμβατότητα με κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4).
* παροξυσμός σοβαρού άσθματος
* χρόνιο γαστρoδωδεκαδακτυλικό έλκοςΝα μη χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.
* Αντενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Τα βλεννολυτικά μπορεί να προκαλέσουν βρογχική απόφραξη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Στην πραγματικότητα, η ικανότητα της απομάκρυνσης των βρογχικών βλεννών περιορίζεται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, λόγω των φυσικών χαρακτηριστικών της αναπνευστικής οδού.

Η ακετυλοκυστεΐνη 600 mg, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς σε δραστική ουσία, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες κατάλληλες περιεκτικότητες άλλων προϊόντων ακετυλοκυστεϊνης των 200 mg ή 100 mg.

## Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή του θεράποντος ιατρού εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρούν μετά από 4-5 ημέρες ή χειροτερεύουν κατά τη διάρκεια της αγωγής.

H ακετυλοκυστεΐνη 100 mg στα παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών θα πρέπει να χορηγείται υπό ιατρική επίβλεψη.

Τα βλεννολυτικά μπορεί να προκαλέσουν βρογχική απόφραξη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Στην πραγματικότητα, η ικανότητα της απομάκρυνσης των βρογχικών βλεννών περιορίζεται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, λόγω των φυσικών χαρακτηριστικών της αναπνευστικής οδού. Η ικανότητα της απομάκρυνσης της βλέννης μέσω του βήχα μπορεί να είναι περιορισμένη. Επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών.

Η χρήση της ακετυλοκυστεΐνης, ιδιαίτερα κατά τα πρώιμα στάδια θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε ρευστοποίηση και έτσι σε αύξηση του όγκου των βρογχικών εκκρίσεων. Σε ασθενείς χωρίς επαρκή ικανότητα απόχρεμψης των βρογχικών εκκρίσεων, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν οι κατάλληλες διαδικασίες (όπως παροχέτευση σε ειδική στάση και αναρρόφηση).

Η εκ νέου αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις παχύρρευστης, πυώδους απόχρεμψης, παρουσία πυρετού ή στην περίπτωση χρόνιας βρογχοπνευμονικής ασθένειας. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθματικούς ασθενείς με ιστορικό βρογχόσπασμου ή βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια ή ενεργό φυματίωση.

Έχει παρατηρηθεί σχηματισμός σπηλαίου κατά τη χρήση σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και σε ασθενείς με ιστορικό έλκους.

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με άσθμα για τον κίνδυνο εμφάνισης βρογχόσπασμου.

Εάν εμφανισθεί βρογχόσπασμος με τη χρήση ακετυλοκυστεΐνης, να διακόπτεται αμέσως η χρήση της.

Δεν συνιστάται η συνδυασμένη χρήση των βρογχικών αποχρεμπτικών και των αντιβηχικών ή/και ουσιών που ξηραίνουν τις βρογχικές εκκρίσεις ή με φάρμακα που έχουν ατροπινική δράση.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με δυσανεξία στην ισταμίνη. Η μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς η ακετυλοκυστεΐνη επηρεάζει τον μεταβολισμό της ισταμίνης και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα δυσανεξίας (π.χ. κεφαλαλγία, αγγειοκινητική ρινίτιδα, κνησμός).

Αυτό το σκεύασμα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους. Συνιστάται προσοχή στους ηλικιωμένους, στους ασθενείς με ιστορικό γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών, ή σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν γαστρεντερική αιμορραγία. Εάν εμφανιστεί γαστρεντερική αιμορραγία, οι ασθενείς πρέπει να διακόπτουν την αγωγή.

Υπήρξαν αναφορές σοβαρών δερματικών αντιδράσεων όπως πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)/τοξική επιδερμική νεκρόλυση (ΤΕΝ) και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) που σχετίζονται με τη χορήγηση δραστικών ουσιών με βλεννολυτική δράση. Εάν υπάρχουν συμπτώματα ή σημεία ενός εξελισσόμενου δερματικού εξανθήματος (που ενίοτε σχετίζεται με φυσαλίδες ή βλάβες βλεννογόνων), η θεραπεία με ακετυλοκυστεΐνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή.

Οι περισσότερες περιπτώσεις μπορούν να εξηγηθούν από τη σοβαρότητα άλλων υποκείμενων ασθενειών και/ή συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Επιπρόσθετα, κατά την πρώιμη φάση του συνδρόμου Steven Johnson ή της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει αρχικά μη εξειδικευμένα πρόδρομα συμπτώματα που να προσομοιάζουν με γρίπη, όπως πυρετός, πόνοι στο σώμα, ρινίτιδα, βήχας και πονόλαιμος. Αυτά τα μη εξειδικευμένα πρόδρομα συμπτώματα που προσομοιάζουν με γρίπη είναι πιθανόν να οδηγήσουν παραπλανητικά στην έναρξη συμπτωματικής αγωγής για το βήχα και το κρυολόγημα.

Ως εκ τούτου, εάν εμφανιστούν νέες αλλοιώσεις του δέρματος ή των βλεννογόνων, θα πρέπει να ζητηθεί αμέσως ιατρική συμβουλή και ως προφύλαξη να διακοπεί η αγωγή με ακετυλοκυστεΐνη.

Σε περίπτωση επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ή σοβαρής ηπατοπάθειας η ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. Όπως με όλα τα φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ και ακολουθεί νεφρική απέκκριση τους, ενδέχεται να εμφανιστεί συσσώρευση των μεταβολιτών της ακετυλοκυστεΐνης που σχηματίσθηκαν στο ήπαρ, όταν υπάρχει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Το FLUIMUCIL Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 600 mg/sachet περιέχει 1,99 g σορβιτόλης ανά φακελίσκο. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η σορβιτόλη μπορεί να έχει ήπια υπακτική δράση και η θερμιδική της αξία ανέρχεται στις 2,6 kcal/gr. Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων, που χορηγούνται ταυτόχρονα.

Το FLUIMUCIL Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα 600 mg/sachet περιέχει ασπαρτάμη. Η ασπαρτάμη είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβής εάν κάποιος έχει φαινυλκετονουρία (PKU), μία σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία η φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται επειδή το σώμα δεν μπορεί να την αποβάλλει φυσιολογικά.

Μια ήπια οσμή θείου δεν υποδηλώνει αλλοίωση του προϊόντος, αλλά σχετίζεται με την ειδική φύση του δραστικού συστατικού.

## Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Δεν συνιστάται η συνδυασμένη χρήση των βρογχικών αποχρεμπτικών και των αντιβηχικών ή/και ουσιών που ξηραίνουν τις βρογχικές εκκρίσεις ή με φάρμακα που έχουν ατροπινική δράση. Η συνδυασμένη χρήση της ακετυλοκυστεΐνης με αντιβηχικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή εκκριτική συμφόρηση λόγω μειωμένου αντανακλαστικού του βήχα. Γι’ αυτόν τον λόγο απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική διάγνωση γι’ αυτήν τη συνδυασμένη θεραπεία.

Λόγω πιθανής διαδικασίας σχηματισμού χηλικών συμπλόκων, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα άλατα ορισμένων μεταλλικών στοιχείων όπως το ασβέστιο, ο σίδηρος ή ο χρυσός ενδέχεται να μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ακετυλοκυστεΐνης. Σε αυτή την περίπτωση συνιστάται η χορήγησή τους αφού μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών.

Μέχρι σήμερα οι αναφορές απενεργοποίησης αντιβιοτικών (τετρακυκλινών, αμινογλυκοσιδών, πενικιλλινών) λόγω της ακετυλοκυστεΐνης προέκυψαν αποκλειστικά από πειράματα in vitro όπου οι σχετικές ουσίες είχαν αναμιχθεί άμεσα. Παρόλα αυτά για λόγους ασφάλειας, τα αντιβιοτικά από το στόμα θα πρέπει να λαμβάνονται χωριστά και αφού μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών. Αυτό δεν ισχύει για την κεφιξίμη και τη λορακαρμπέφη.

Η χρήση ενεργού άνθρακα μπορεί να περιορίσει τη δράση της ακετυλοκυστεΐνης.

Η συγχορήγηση ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της αγγειοδιασταλτικής και αντιαιμοπεταλιακής δράσης της τρινιτρικής γλυκερίνης (νιτρογλυκερίνης). Αν θεωρηθεί αναγκαία η ταυτόχρονη θεραπεία με νιτρογλυκερίνη και ακετυλοκυστεΐνη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν διαπίστωση υπότασης, που θα μπορούσε να είναι σοβαρή και να εμφανιστεί με συμπτώματα κεφαλαλγίας.

Η ταυτόχρονη χρήση ακετυλοκυστεΐνης και καρβαμαζεπίνης μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπευτικά επίπεδα καρβαμαζεπίνης.

*Μεταβολές στον προσδιορισμό εργαστηριακών παραμέτρων*

• Η ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να επηρεάσει τη χρωματομετρική ανάλυση των σαλικυλικών.

• Σε εξετάσεις ούρων, η ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό των κετονικών σωμάτων.

## Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

*Γονιμότητα*

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες σε πειραματόζωα.

*Κύηση*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή κλινικά δεδομένα από εγκύους που έχουν εκτεθεί στην ακετυλοκυστεΐνη. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα δε δείχνουν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ακετυλοκυστεΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από αυστηρή εκτίμηση του λόγου οφέλους-κινδύνου.

*Θηλασμός*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση στο μητρικό γάλα.

Κατά τη διάρκεια του θηλασμού η ακετυλοκυστεΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από αυστηρή εκτίμηση του λόγου οφέλους-κινδύνου.

## Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ακετυλοκυστεΐνη δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στις εξής πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισής τους:

Πολύ συχνές (≥ 1/10)

Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)

Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)

Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)

Πολύ σπάνιες (< 1/10.000)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/**  **Οργανικό σύστημα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** | **Συχνότητα** |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού  συστήματος | Όχι συχνές | αντιδράσεις υπερευαισθησίας\* |
| Πολύ σπάνιες | αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις |
| Διαταραχές του  νευρικού συστήματος | Όχι συχνές | κεφαλαλγία |
| Διαταραχές του ωτός  και του λαβυρίνθου | Όχι συχνές | εμβοές |
| Καρδιακές διαταραχές | Όχι συχνές | ταχυκαρδία |
| Αγγειακές διαταραχές | Όχι συχνές | υπόταση |
| Πολύ σπάνιες | αιμορραγία |
| Διαταραχές του αναπνευστικού  συστήματος, του  θώρακα και του μεσοθωρακίου | Σπάνιες | δύσπνοια, βρογχόσπασμος – κατά κύριο λόγο  σε ασθενείς με υπεραντιδραστικότητα του  βρογχικού συστήματος σε περίπτωση  βρογχικού άσθματος |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού  συστήματος | Όχι συχνές | στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια |
| Σπάνιες | δυσπεψία |
| Διαταραχές του  δέρματος και του  υποδόριου ιστού | Όχι συχνές | κνίδωση, αγγειοοίδημα, κνησμός, εξάνθημα |
| Πολύ σπάνιες | σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική  επιδερμική νεκρόλυση |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Όχι συχνές | πυρετός |
| Μη γνωστές | οίδημα προσώπου |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Όχι συχνές | υπόταση |

Η εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχει αναφερθεί σε χρονική συσχέτιση με τη χρήση ακετυλοκυστεΐνης. Στα περισσότερα από τα αναφερθέντα περιστατικά, τουλάχιστον ένα άλλο φάρμακο χορηγήθηκε ταυτόχρονα, το οποίο μπορεί να ενίσχυσε τις περιγραφείσες βλεννοδερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση επανεμφάνισης βλαβών του δέρματος και των βλεννογόνων, θα πρέπει αμέσως να ζητηθεί ιατρική συμβουλή και να σταματήσει η χρήση της ακετυλοκυστεΐνης.

Επιπλέον, έχει αναφερθεί πολύ σπάνια εμφάνιση αιμορραγιών σε συσχέτιση με τη χορήγηση ακετυλοκυστεΐνης, εν μέρει με αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

\*Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν βρογχόσπασμο, δύσπνοια, κνησμό, κνίδωση, εξάνθημα, αγγειοοίδημα και ταχυκαρδία.

Η ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στον γαστρικό βλεννογόνο σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους ή πεπτικού έλκους.

Η μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων παρουσία ακετυλοκυστεΐνης έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες μελέτες. Μέχρι σήμερα, η κλινική σημασία της δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## Υπερδοσολογία

Μέχρι σήμερα δεν έχουν παρατηρηθεί περιστατικά τοξικής υπερδοσολογίας σχετιζόμενα με τις φαρμακοτεχνικές μορφές της ακετυλοκυστεΐνης που λαμβάνονται από το στόμα. Εθελοντές έλαβαν δόση των 11,6 g ακετυλοκυστεΐνης/ημέρα επί 3 μήνες χωρίς να παρατηρηθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Δόσεις ακετυλοκυστεΐνης έως 500 mg/kg ΣΒ από το στόμα έγιναν καλά ανεκτές χωρίς συμπτώματα δηλητηρίασης.

Συμπτώματα δηλητηρίασης

Οι υπερβολικές δόσεις μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα βρέφη διατρέχουν κίνδυνο υπερεκκρίσεων. Σπανίως αναφέρεται η εμφάνιση εξανθήματος με ή χωρίς πυρετό.

Θεραπευτικά μέτρα σε περίπτωση υπερδοσολογίας

Εφόσον είναι αναγκαία, σύμφωνα με τα συμπτώματα.

Έχει αποκτηθεί εμπειρία από τη θεραπεία ατόμων με δηλητηρίαση από παρακεταμόλη, στα οποία χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως μέγιστες ημερήσιες δόσεις έως και 30 g ακετυλοκυστεΐνης. Η ενδοφλέβια χορήγηση εξαιρετικά υψηλών συγκεντρώσεων ακετυλοκυστεΐνης οδήγησε σε «αναφυλακτοειδείς» αντιδράσεις εν μέρει μη αντιστρεπτές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ταχείας χορήγησης.

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:Σκευάσματα για τον βήχα και το κρύωμα - Βλεννολυτικά

Κωδικός ATC: R05CB01

*Για την περιεκτικότητα των 600 mg επιπλέον:*

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διάφορα άλλα φάρμακα - Αντίδοτα, Κωδικός ATC: V03AB23

Μηχανισμός δράσης

Το δραστικό συστατικό του φαρμάκου είναι η ακετυλοκυστεΐνη , που παράγεται με ακετυλίωση της κυστεΐνης, ενός φυσικού αμινοξέος.

Η ακετυλοκυστεΐνη χρησιμοποιείται σαν βλεννολυτικός παράγων τόσο στην πυώδη όσο και στην μη πυώδη βλέννα. Μειώνει το ιξώδες της βλέννας χωρίς να αλλοιώνει το βλεννογόνο.

Το ιξώδες του πνευμονικού εκκρίματος εξαρτάται από τη συγκέντρωση των βλεννοπρωτεϊνών και σε μικρότερη έκταση από το DNA. Η βλεννολυτική δράση της ακετυλοκυστεΐνης οφείλεται στη σουλφυδρυλική ομάδα (-SH), η οποία βοηθάει στη διάσπαση των δισουλφιδικών δεσμών που συνδέουν μεταξύ τους τις αλύσους των βλεννοπολυσακχαριτών και προκαλεί αποπολυμερισμό των αλύσων του DNA της πυώδους βλέννας, μειώνοντας το ιξώδες της.

Η βλεννολυτική δράση της ακετυλοκυστεΐνης δεν αλλάζει με την παρουσία DNA και αυξάνει με την αύξηση του pH, σημαντική δε είναι σε pH 7 έως 9.

Η ακετυλοκυστεΐνη *in vivo* υπόκειται σε αποακετυλίωση δίνοντας κυστεΐνη, ή οξείδωση δίνοντας διακετυλοκυστεΐνη.

Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγούμενη μαζί με αντιβιοτικά συμβάλλει στη μείωση των υποτροπών που οφείλονται στη στάση των βρογχικών εκκρίσεων και στην ανεπάρκεια των αεροφόρων οδών. Με την ακετυλοκυστεΐνη ευνοείται επίσης η απόχρεμψη, διότι αυξάνεται η δραστηριότητα του κροσσωτού επιθηλίου και ελαττώνεται ο βήχας. Η ακετυλοκυστεΐνη βοηθάει στην αποβολή των παχύρρευστων εκκριμάτων, ιδιαίτερα των βρογχοπνευμονικών και έτσι μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών από την κατακράτηση της βλέννας. Η βλεννολυτική δράση της είναι παρόμοια στην πυώδη και στη μη πυώδη βλέννα.

Σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα/βλεννογλοιοείδωση, έχει αναφερθεί προστατευτική επίδραση στη συχνότητα και τη σοβαρότητα παροξύνσεων προκαλούμενων από βακτήρια, όταν η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται προφυλακτικά.

Ένας εναλλακτικός μηχανισμός της ακετυλοκυστεΐνης υποτίθεται ότι βασίζεται στην ικανότητα της αντιδρώσας SH ομάδας να δεσμεύει χημικές ρίζες και με αυτό τον τρόπο να αποτοξινώνει τον οργανισμό από αυτές.

Επιπλέον, η ακετυλοκυστεΐνη συμβάλλει στην αύξηση της σύνθεσης της γλουταθειόνης που είναι σημαντική για την αποτοξίνωση από δηλητηριώδεις ουσίες, καθώς χρησιμεύει ως υπόστρωμα για τη σύνθεσή της στο σώμα. Αυτό εξηγεί τη δράση της ως αντιδότου στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη.

## Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

*Απορρόφηση*

Μετά τη χορήγησή της από το στόμα, η ακετυλοκυστεΐνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σύστημα και σχεδόν ολοκληρωτικά και υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε κυστεΐνη, τον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη της, καθώς και σε διακετυλοκυστίνη, κυστίνη και άλλα μεικτά δισουλφίδια.

*Κατανομή*

Μετά τη χορήγησή της από το στόμα, η ακετυλοκυστεΐνη απορροφάται ταχέως και κατανέμεται σε ολόκληρο τον οργανισμό, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να επιτυγχάνονται στο ήπαρ, στους νεφρούς και στους πνεύμονες.

Λόγω του έντονου φαινομένου πρώτης διόδου, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι πολύ χαμηλή (περίπου 10%).

Στον άνθρωπο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1-3 ώρες, ενώ η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του κύριου μεταβολίτη, της κυστεΐνης, ανέρχεται περίπου σε 2 µmol/L. Προσδιορίστηκε ότι η σύνδεση της ακετυλοκυστεΐνης στις πρωτεΐνες είναι περίπου 50%.

*Βιομετασχηματισμός*

Η ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να εμφανίζεται στο πλάσμα ή με τη μορφή της μητρικής ουσίας ή τη μορφή διαφόρων μεταβολιτών, όπως διακετυλοκυστεΐνη και κυστεΐνη, είτε ελεύθερη, είτε συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με ασταθείς δισουλφιδικούς δεσμούς είτε σαν κλάσμα ενσωματωμένο με τις αλύσους των πρωτεϊνικών πεπτιδίων. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι χαμηλή και οι μέσες τιμές κυμάνθηκαν από 4 μέχρι 10% εξαρτώμενες από το αν μετρήθηκε η ολική ακετυλοκυστεΐνη ή μόνο οι αναχθείσες μορφές αυτής. Η χαμηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα οφείλεται στο μεταβολισμό στα τοιχώματα του εντέρου και στο μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ.

Η ακετυλοκυστεΐνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά υπό μορφή ανενεργών μεταβολιτών (ανόργανων θειικών αλάτων, διακετυλοκυστεΐνης) μέσω των νεφρών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ακετυλοκυστεΐνης στο πλάσμα είναι περίπου 1 ώρα και προσδιορίζεται κυρίως από τον γρήγορο ηπατικό βιομετασχηματισμό της. Γι’ αυτό και η μειωμένη ηπατική λειτουργία οδηγεί σε παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής στο πλάσμα που φτάνει έως και τις 8 ώρες.

*Αποβολή*

Φαρμακοκινητικές μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση ακετυλοκυστεΐνης αποκάλυψαν ότι ο όγκος κατανομής είναι 0,47 L/kg (συνολικός) ή 0,59 L/kg (ανηγμένος). Η κάθαρση από το πλάσμα προσδιορίστηκε ότι είναι 0,11 L/h/kg (συνολική) και 0,84 L/h/kg (ανηγμένη), αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 30-40 λεπτά ενώ η απέκκριση ακολουθεί κινητική τριών φάσεων (άλφα, βήτα και τερματική φάση γάμμα).

Η ακετυλοκυστεΐνη διαπερνά τον πλακούντα και ανιχνεύεται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την απέκκρισή της στο μητρικό γάλα.

Δεν υπάρχει διαθέσιμη γνώση σχετικά με τη συμπεριφορά της ακετυλοκυστεΐνης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στους ανθρώπους.

## Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδοµένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο µε βάση τις συµβατικές µελέτες φαρµακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαµβανόµενης δόσης, γονοτοξικότητας, ενδεχόµενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

*Οξεία τοξικότητα*

Η οξεία τοξικότητα σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα είναι μικρή. Για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας βλέπε παράγραφο 4.9.

*Χρόνια τοξικότητα*

Μελέτες σε διάφορα είδη ζώων (αρουραίους, σκύλους), διάρκειας έως και ενός έτους, δεν έδειξαν παθολογικές μεταβολές.

*Ενδεχόμενη ογκογόνος και μεταλλαξιογόνος δράση*

Δεν πρέπει να αναμένεται μεταλλαξιογόνος δράση της ακετυλοκυστεΐνης. Μία δοκιμασία in vitro ήταν αρνητική.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την ενδεχόμενη ογκογόνο δράση της ακετυλοκυστεΐνης.

*Αναπαραγωγική τοξικολογία*

Δεν ανιχνεύτηκαν δυσπλασίες σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια και αρουραίους. Οι μελέτες γονιμότητας και περιγεννητικής ή μεταγεννητικής τοξικότητας ήταν αρνητικές.

Η ακετυλοκυστεΐνη διαπερνά τον πλακούντα των αρουραίων και ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό. Στον πλακούντα και στο έμβρυο, η συγκέντρωση του μεταβολίτη L-κυστεΐνη είναι μεγαλύτερη της συγκέντρωσης της ακετυλοκυστεΐνης στο μητρικό πλάσμα, επί έως και 8 ώρες μετά τη χορήγησή της από το στόμα.

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## Κατάλογος εκδόχων

Aspartame

Beta-Carotene 1% CWS/M

Orange Flavour

Sorbitol

## Ασυμβατότητες

Η ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να αντιδράσει με καουτσούκ και μέταλλο (π.χ. σίδηρος, νικέλιο, χαλκός). Συνιστάται η χρήση συστημάτων γυαλιού ή/και πλαστικού, όταν χορηγείται μέσω ρινογαστρικού ή ρινισαρθρωτικού σωλήνα.

Μην αναμιγνύετε αντιβιοτικά και ακετυλοκυστεΐνη πριν από τη χορήγηση, λόγω της πιθανότητας *in-vitro* απενεργοποίησης των αντιβιοτικών (κυρίως αντιβιοτικών β-λακτάμης).

## Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά τη διάλυση.

## Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

## Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι φακελίσκοι αποτελούνται από Paper/Aluminum/Polyethylene.

Κουτί που περιέχει 20 φακελίσκους.

## Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

# ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHIESI HELLAS A.E.B.E.

Κ. Καραμανλή 89

151 25 Μαρούσι

Αθήνα

Τηλ.: 210.617.97.63

Fax: 210.617.97.86

# ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

26564/25-4-2013

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21/08/2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19/02/2013

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ