

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACETILCISTEINA ANGELINI, 100 mg polvere per soluzione orale.

ACETILCISTEINA ANGELINI, 200 mg polvere per soluzione orale.

ACETILCISTEINA ANGELINI, 600 mg compresse effervescenti.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACETILCISTEINA ANGELINI 100 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene 100 mg di acetilcisteina.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

ACETILCISTEINA ANGELINI 200 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene 200 mg di acetilcisteina.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

ACETILCISTEINA ANGELINI 600 mg compresse effervescenti

Ogni compressa effervescente contiene 600 mg di acetilcisteina

Eccipienti con effetti noti: lattosio anidro, sodio ed alcol benzilico, diossido di zolfo, propilene glicole (contenuti nell'aroma di more).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

Compressa effervescente.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle affezioni respiratorie caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa: bronchite acuta, bronchite cronica e sue riacutizzazioni, enfisema polmonare, mucoviscidosi e bronchiectasie.

Trattamento antidotico

Intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo.

Uropatia da iso- e ciclofosfamide.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento delle affezioni respiratorie

ADULTI

- 1 bustina di ACETILCISTEINA ANGELINI 200 mg polvere per soluzione orale o 2 bustine di ACETILCISTEINA ANGELINI 100 mg polvere per soluzione orale, 2-3 volte al giorno.
- 1 compressa effervescente di ACETILCISTEINA ANGELINI 600 mg compresse effervescenti al giorno (preferibilmente la sera). Eventuali aggiustamenti della posologia possono riguardare la frequenza delle somministrazioni o il frazionamento della dose ma devono comunque essere compresi entro il dosaggio massimo giornaliero di 600 mg.

Per la prevenzione delle riacutizzazioni si consiglia l'uso delle bustine di ACETILCISTEINA ANGELINI 200 mg polvere per soluzione orale.

#### BAMBINI di età superiore ai 2 anni

- 1 bustina di ACETILCISTEINA ANGELINI 100 mg polvere per soluzione orale, 2 -4 volte al giorno, secondo l'età.

La durata della terapia è 5 -10 giorni nelle forme acute e nelle forme croniche andrà proseguita, a giudizio del Medico, per periodi di alcuni mesi.

#### Intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo

Per via orale, dose iniziale, di 140 mg/kg di peso corporeo da somministrare al più presto, entro 10 ore dall'assunzione dell'agente tossico, seguita ogni 4 ore e per 1-3 giorni da dosi singole di 70 mg/kg di peso.

#### Uropatia da iso- e ciclofosfamide

In un tipico ciclo di chemioterapia con iso- e ciclofosfamide di 1.200 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno per 5 giorni ogni 28 giorni, l'acetilcisteina può essere somministrata per via orale alla dose di 4 g/die nei giorni di trattamento chemioterapico, distribuita in 4 dosi da 1 g.

#### Modo di somministrazione

ACETILCISTEINA ANGELINI 100 mg e 200 mg polvere per soluzione orale

Sciogliere il contenuto della bustina in un bicchiere contenente un po' d'acqua, mescolando al bisogno con un cucchiaino.

La polvere può essere disciolta anche nel succo di frutta o nel tè freddo.

ACETILCISTEINA ANGELINI 600 mg compresse effervescenti

Sciogliere una compressa in mezzo bicchiere d'acqua, mescolando al bisogno con un cucchiaino.

Si ottiene così una soluzione gradevole che può essere bevuta direttamente dal bicchiere oppure, nel caso di bambini piccoli, essere somministrata a cucchiaini o con il biberon.

La soluzione dovrebbe essere ingerita subito dopo la sua preparazione.

Assumere la soluzione preferibilmente dopo i pasti.

L'effetto mucolitico dell'acetilcisteina è favorito dall'assunzione di liquidi.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai componenti del prodotto e ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Il farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni, ad eccezione del trattamento antidotico.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

I pazienti affetti da asma bronchiale devono essere strettamente controllati durante la terapia; se compare broncospasmo, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Richiede particolare attenzione l'uso del medicinale in pazienti affetti da ulcera peptica o con storia di ulcera peptica, specialmente in caso di contemporanea assunzione di altri farmaci con un noto effetto gastrolesivo.

La somministrazione di acetilcisteina, specie all'inizio del trattamento, può fluidificare le secrezioni bronchiali ed aumentarne, nello stesso tempo, il volume. Se il paziente è incapace di espettorare in modo efficace, per evitare ritenzione dei secreti occorre ricorrere al drenaggio posturale e alla broncoaspirazione.

I mucolitici possono indurre ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Infatti la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie.

Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore ai 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

L'eventuale presenza di un odore sulfureo, non indica alterazione del preparato, ma è propria del principio attivo in esso contenuto.

### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Nel caso di soggetti diabetici o che seguono regimi dietetici ipocalorici è da tenere presente che il preparato in bustine contiene zucchero in quantità corrispondente a circa ½ cucchiaino da caffè per ogni bustina.

ACETILCISTEINA ANGELINI POLVERE PER SOLUZIONE ORALE, CONTIENE SACCAROSIO.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio galattosio, o da insufficienza di sucralosio, non devono assumere questo medicinale.

ACETILCISTEINA ANGELINI 600 mg compresse effervescenti contiene:

- **lattosio:** I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale;
- **sodio:** Questo medicinale contiene 311 mg di sodio per compressa equivalente al 15,55% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

L'aroma di more contiene inoltre:

- **diossido di zolfo:** raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo;
- **alcol benzilico:** questo medicinale contiene 0,00008 mg di alcol benzilico per compressa effervescente. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche. Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli. Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo. Non somministrare a neonati fino a 4 settimane di età se non diversamente raccomandato dal medico. Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica);
- **propilene glicole:** questo medicinale contiene 1,96 mg di propilene glicole per compressa effervescente.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

### Interazione farmaco-farmaco

Sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco solo su pazienti adulti.

Farmaci antitussivi ed N-acetilcisteina non devono essere assunti contemporaneamente poiché la riduzione del riflesso della tosse potrebbe portare ad un accumulo delle secrezioni bronchiali.

Il carbone attivo può ridurre l'effetto dell'N-acetilcisteina.

Si consiglia di non mescolare altri farmaci alla soluzione di ACETILCISTEINA ANGELINI.

Le informazioni disponibili in merito all'interazione antibiotico-N-acetilcisteina si riferiscono a prove in vitro, nelle quali sono state mescolate le due sostanze, che hanno evidenziato una diminuita attività dell'antibiotico. Tuttavia, a scopo precauzionale, si consiglia di assumere antibiotici per via orale ad almeno due ore di distanza dalla somministrazione dell'N-acetilcisteina.

E' stato dimostrato che la contemporanea assunzione di nitroglicerina e N-acetilcisteina causa una significativa ipotensione e determina dilatazione dell'arteria temporale con possibile insorgenza di cefalea.

Qualora fosse necessaria la contemporanea somministrazione di nitroglicerina e N-acetilcisteina, occorre monitorare i pazienti per la comparsa di ipotensione che può anche essere severa ed informarli circa la possibile insorgenza di cefalea.

Interazioni farmaco-test di laboratorio

L'N-acetilcisteina può causare interferenze con il metodo di dosaggio colorimetrico per la determinazione dei salicilati.

L'N-acetilcisteina può interferire con il test per la determinazione dei chetoni nelle urine.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Anche se gli studi teratologici condotti con l'acetilcisteina sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia, come per gli altri farmaci, la sua somministrazione nel corso della gravidanza e durante il periodo di allattamento, va effettuata solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del Medico.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono presupposti, né evidenze, che il farmaco possa modificare la capacità sull'attenzione e sui tempi di reazione.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Si riporta di seguito una tabella relativa alla frequenza delle reazioni avverse a seguito dell'assunzione di N-acetilcisteina per via orale:

Classificazione organo-sistemica	Reazioni avverse			
	Non comuni (≥1/1.000; <1/100)	Rare (≥1/10.000; <1/1.000)	Molto rare (<1/10.000)	Non note
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità		Shock anafilattico, reazione anafilattica/ anafilattoide	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito			
Patologie cardiache	Tachicardia			
Patologie del sistema vascolare			Emorragia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo, dispnea		Ostruzione bronchiale
Patologie gastrointestinali	Vomito, diarrea, stomatite, dolore addominale, nausea	Dispepsia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, rash, angioedema, prurito			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia			Edema della faccia
Esami diagnostici	Pressione arteriosa ridotta			

In rarissimi casi, si è verificata la comparsa di gravi reazioni cutanee in connessione temporale con l'assunzione di N-acetilcisteina, come la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell: in caso di

alterazioni mucocutanee è opportuno rivolgersi al proprio medico e l'assunzione di N-acetilcisteina deve essere immediatamente interrotta.

Alcuni studi hanno confermato una riduzione dell'aggregazione piastrinica durante l'assunzione di N-acetilcisteina. Il significato clinico di tali evidenze non è ancora stato definito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riscontrati casi di sovradosaggio relativamente alla somministrazione orale di N-acetilcisteina. I volontari sani, che per tre mesi hanno assunto una dose quotidiana di N-acetilcisteina pari a 11,6 g, non hanno manifestato reazioni avverse gravi. Le dosi fino a 500 mg NAC/kg di peso corporeo, somministrate per via orale, sono state tollerate senza alcun sintomo di intossicazione.

##### Sintomi

Il sovradosaggio può causare sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

##### Trattamento

Non ci sono specifici trattamenti antidotici; la terapia del sovradosaggio si basa su un trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Espettoranti, Mucolitici, codice ATC: R05CB01.

La N-acetil-L-cisteina (NAC), principio attivo della ACETILCISTEINA ANGELINI, esercita un'intensa azione mucolitico-fluidificante sulle secrezioni mucose e mucopurulente, depolimerizzando i complessi mucoproteici e gli acidi nucleici che danno vischiosità alla componente vitrea e purulenta dell'escreato e di altri secreti.

La NAC inoltre, in quanto tale, esercita azione antiossidante diretta, essendo dotata di un gruppo tiolico libero (-SH) nucleofilo in grado di interagire direttamente con i gruppi elettrofili dei radicali ossidanti. Di particolare interesse è la recente dimostrazione che la NAC protegge l'alfa1-antitripsina, enzima inibitore dell'elastasi, dall'inattivazione ad opera dell'acido ipocloroso (HOCl), potente agente ossidante prodotto dall'enzima mieloperossidasi dei fagociti attivati. La struttura della molecola le consente inoltre di attraversare facilmente le membrane cellulari. All'interno della cellula, la NAC viene deacetilata e si rende così disponibile L-cisteina, aminoacido indispensabile per la sintesi del glutatione (GSH).

Il GSH è un tripeptide altamente reattivo, diffuso ubiquitariamente nei vari tessuti degli organismi animali, essenziale per il mantenimento della capacità funzionale e dell'integrità morfologica cellulare, in quanto rappresenta il più importante meccanismo di difesa intracellulare verso radicali ossidanti, sia esogeni, che endogeni e verso numerose sostanze citotossiche.

Queste attività rendono l'acetilcisteina particolarmente adatta al trattamento delle affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio caratterizzato da secrezioni mucose e mucopurulente dense e vischiose.

La NAC svolge un ruolo di primaria importanza per il mantenimento degli idonei livelli di GSH, contribuendo alla protezione cellulare verso agenti lesivi che, attraverso il progressivo depauperamento di GSH, esprimerebbero integralmente la loro azione citotossica, come nell'avvelenamento da paracetamolo.

Grazie a tale meccanismo d'azione, la NAC trova indicazione anche come specifico antidoto nell'avvelenamento da paracetamolo e in corso di trattamento con ciclofosfamide, nella cistite emorragica, in quanto fornisce i gruppi -SH necessari per bloccare l'acroleina, il metabolita della ciclofosfamide cui si attribuisce l'uropatia in corso di trattamento. Per le sue proprietà antiossidanti e in quanto precursore del glutatione endocellulare, l'acetilcisteina svolge inoltre un'azione protettiva sulle vie respiratorie, opponendosi ai danni da agenti ossidanti.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ricerche eseguite nell'uomo con acetilcisteina marcata hanno dimostrato un buon assorbimento del farmaco dopo somministrazione orale.

In termini di radioattività, i picchi plasmatici sono conseguiti alla 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> ora. Le rilevazioni a livello del tessuto polmonare, eseguite a 5 ore dalla somministrazione, dimostrano la presenza di concentrazioni significative di acetilcisteina.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'acetilcisteina è caratterizzata da una tossicità particolarmente ridotta. La DL50 è superiore a 10 g/kg per via orale sia nel topo che nel ratto, mentre per via endovenosa è di 2,8 g/kg nel ratto e di 4,6 g/kg nel topo.

Nei trattamenti prolungati, la dose di 1 g/kg/die per via orale è stata ben tollerata nel ratto per 12 settimane.

Nel cane la somministrazione per via orale di 300 mg/kg/giorno, per la durata di un anno, non ha determinato reazioni tossiche. Il trattamento a dosi elevate in ratte e coniglie gravide durante il periodo di organogenesi, non ha determinato la nascita di soggetti con malformazioni.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### ACETILCISTEINA ANGELINI 100 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene: **saccarosio** - acido ascorbico - saccarina - aroma di arancia.

#### ACETILCISTEINA ANGELINI 200 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene: **saccarosio** - acido ascorbico - saccarina - aroma di arancia.

#### ACETILCISTEINA ANGELINI 600 mg compresse effervescenti

Ogni compressa contiene: acido citrico anidro – **sodio** bicarbonato – **sodio** carbonato anidro - mannitolo - **lattosio** anidro - acido ascorbico – **sodio** ciclamato - saccarina **sodica** diidrata – **sodio** citrato - **aroma di more** (che contiene alcol benzilico, diossido di zolfo e propilene glicole).

### 6.2 Incompatibilità

Si consiglia di non mescolare altri farmaci alla soluzione.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

#### ACETILCISTEINA ANGELINI 100 mg polvere per soluzione orale

Conservare nella confezione originale e nell'imballaggio esterno.

#### ACETILCISTEINA ANGELINI 200 mg polvere per soluzione orale

Conservare nella confezione originale e nell'imballaggio esterno.

#### ACETILCISTEINA ANGELINI 600 mg compresse effervescenti

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

#### ACETILCISTEINA ANGELINI 100 mg polvere per soluzione orale

30 bustine in Alluminio/Carta/PE contenenti 3 g di polvere per soluzione orale, in astuccio litografato.

ACETILCISTEINA ANGELINI 200 mg polvere per soluzione orale

30 bustine in Alluminio/Carta/PE contenenti 3 g di polvere per soluzione orale, in astuccio litografato.

ACETILCISTEINA ANGELINI 600 mg compresse effervescenti

Contenitore per compresse in PP, provvisto di tappo in PE con agente essiccante, contenente 20 compresse effervescenti, in astuccio litografato.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia, 70

00181 Roma

**8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ACETILCISTEINA ANGELINI 100 mg polvere per soluzione orale AIC N°035900024

ACETILCISTEINA ANGELINI 200 mg polvere per soluzione orale AIC N°035900036

ACETILCISTEINA ANGELINI 600 mg compresse effervescenti AIC n°035900012

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 marzo 2005

Data del rinnovo più recente: 29 marzo 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACETILCISTEINA ANGELINI 300 mg/3 ml soluzione iniettabile, da nebulizzare e per instillazione endotracheobronchiale.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACETILCISTEINA ANGELINI 300 mg/3 ml soluzione  
Ogni fiala da 3 ml contiene 300 mg di acetilcisteina.

Eccipienti con effetti noti: sodio edetato - sodio idrossido.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile da nebulizzare e per instillazione endotracheobronchiale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle affezioni respiratorie caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa: bronchite acuta, bronchite cronica e sue riacutizzazioni, enfisema polmonare, mucoviscidosi e bronchiectasie.

#### Trattamento antidotico

Intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo.  
Uropatia da iso- e ciclofosfamide.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo

Dose iniziale di 150 mg/kg di peso corporeo addizionata ad un uguale volume di soluzione glucosata al 5% e iniettata per via endovenosa in 15 minuti.

Dosi successive: 50 mg/kg da somministrare in 4 ore per fleboclisi con soluzione glucosata 5%, seguiti da una dose ulteriore di 100 mg/kg da perfondere per via venosa in 16 ore, sempre con soluzione glucosata al 5%.

##### Somministrazione aerosolica

Si nebulizza una fiala ogni seduta, effettuando 1-2 sedute giornaliere per 5-10 giorni.

Data la elevata tollerabilità del preparato, la frequenza delle sedute e le dosi per ciascuna di esse possono essere modificate dal medico entro limiti abbastanza ampi, in rapporto alla forma clinica e all'effetto terapeutico e senza la necessità di differenziare nettamente le dosi per l'adulto da quelle pediatriche.

##### Instillazione endotracheobronchiale

- Si somministra, con le modalità prescelte (sondini permanenti, broncoscopio, ecc.) 1 fiala per volta 1-2 volte al giorno o in rapporto alle necessità. Eventuali aggiustamenti della posologia possono riguardare la frequenza delle somministrazioni o il frazionamento della dose ma devono comunque essere compresi entro il dosaggio massimo giornaliero di 600 mg.

##### Instillazioni o lavaggi endoauricolari o di altre cavità

La posologia media è di ½ -1 fiala per volta.

L'azione secretolitica dell'acetilcisteina è favorita dalla somministrazione di liquidi.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai componenti del prodotto e ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di somministrazione di dosi antidotiche in pazienti con peso corporeo inferiore a 40 Kg vi è il possibile rischio di una eccessiva somministrazione di liquidi con conseguente iponatriemia, convulsioni e morte. Si raccomanda quindi di seguire strettamente le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2.

Richiede particolare attenzione l'uso del medicinale in pazienti affetti da ulcera peptica o con storia di ulcera peptica, specialmente in caso di contemporanea assunzione di altri farmaci con un noto effetto gastrolesivo.

La somministrazione di N-acetilcisteina per via intravenosa richiede la supervisione di un medico. La comparsa di effetti indesiderati, in seguito alla somministrazione di N-acetilcisteina in perfusione intravenosa, è più probabile se il farmaco è somministrato rapidamente o in quantità eccessive. E' pertanto raccomandato seguire strettamente le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2.

L'assunzione di N-acetilcisteina a dosaggi antidotici può prolungare il "tempo di protrombina" (riduzione dell'indice protrombinico, aumento dell'INR).

La somministrazione di acetilcisteina, specialmente per via aerosolica, all'inizio del trattamento, può fluidificare le secrezioni bronchiali ed aumentarne nello stesso tempo il volume. Se il paziente è incapace di espettorare in modo efficace, per evitare ritenzione dei secreti occorre ricorrere al drenaggio posturale o, eventualmente, alla broncoaspirazione.

I pazienti affetti da asma bronchiale devono essere strettamente controllati durante la terapia; se compare broncospasmo, il trattamento deve essere immediatamente sospeso e deve essere instaurato un adeguato trattamento.

ACETILCISTEINA ANGELINI 300 mg/3 ml soluzione presenta, aprendo la fiala, un odore sulfureo che non disturba però in alcun modo la somministrazione del preparato.

La soluzione di acetilcisteina conservata nella fiala aperta o trasferita all'apparecchio per aerosol, può eccezionalmente assumere una colorazione rosa, senza che per questo l'attività e la tollerabilità del preparato siano compromesse.

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

*ACETILCISTEINA ANGELINI 300 mg/3 ml contiene 47,82 mg di sodio per fiala; equivalente al 2,39% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Tenere presente tale informazione nel caso di pazienti con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.*

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

#### **Interazione farmaco-farmaco**

Sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco solo su pazienti adulti.

E' stato dimostrato che la contemporanea assunzione di nitroglicerina e N-acetilcisteina causa una significativa ipotensione e determina dilatazione dell'arteria temporale.

Qualora fosse necessaria la contemporanea somministrazione di nitroglicerina e N-acetilcisteina, occorre monitorare i pazienti per la comparsa di ipotensione che può anche essere severa ed informarli circa la possibile insorgenza di cefalea.

Farmaci antitussivi ed N-acetilcisteina non devono essere assunti contemporaneamente poiché la riduzione del riflesso della tosse potrebbe portare ad un accumulo delle secrezioni bronchiali.

ACETILCISTEINA ANGELINI 300 mg/3 ml soluzione può essere somministrata insieme ai comuni farmaci broncodilatatori, vasocostrittori, ecc.

Le informazioni disponibili in merito all'interazione antibiotico-N-acetilcisteina si riferiscono a prove in vitro, nelle quali sono state mescolate le due sostanze, che hanno evidenziato una diminuita attività dell'antibiotico. Tuttavia, a scopo precauzionale, si consiglia di non mescolare antibiotici alla soluzione di N-acetilcisteina.

#### Interazioni farmaco-test di laboratorio

L'N-acetilcisteina può causare interferenze con il metodo di dosaggio colorimetrico per la determinazione dei salicilati.

L'N-acetilcisteina può interferire con il test per la determinazione dei chetoni nelle urine.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Anche se gli studi teratologici condotti con l'acetilcisteina sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia, come per gli altri farmaci, la sua somministrazione nel corso della gravidanza e durante il periodo di allattamento, va effettuata solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non ci sono presupposti, né evidenze, che il farmaco possa modificare la capacità sull'attenzione e sui tempi di reazione.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse sono state riscontrate durante l'esperienza post-marketing; la loro frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Uso inalatorio:*

<b>Classificazione organo-sistemica</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo, rinorrea
Patologie gastrointestinali	Stomatite, vomito, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, rash, prurito

*Uso parenterale:*

<b>Classificazione organo-sistemica</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema immunitario	Shock anafilattico, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, ipersensibilità
Patologie cardiache	Tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo, dispnea
Patologie gastrointestinali	Vomito, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema, orticaria, rossore, rash, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema della faccia
Esami diagnostici	Diminuzione della pressione sanguigna, tempo di protrombina prolungato

In rarissimi casi, si è verificata la comparsa di gravi reazioni cutanee in connessione temporale con l'assunzione di N-acetilcisteina, come la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell: in caso di alterazioni mucocutanee è opportuno rivolgersi al proprio medico e l'assunzione di N-acetilcisteina deve essere immediatamente interrotta.

Alcuni studi hanno confermato una riduzione dell'aggregazione piastrinica durante l'assunzione di N-acetilcisteina. Il significato clinico di tali evidenze non è ancora stato definito.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Uso parenterale

#### Sintomi

I sintomi da sovradosaggio sono simili per natura ma più gravi rispetto a quelli indicati nel paragrafo "Effetti indesiderati".

#### Trattamento

La terapia del sovradosaggio si basa sulla immediata sospensione della somministrazione per infusione, su un trattamento sintomatico e su procedure di rianimazione. Non ci sono specifici trattamenti antidotici; la NAC è dializzabile.

#### Uso inalatorio o endotracheobronchiale

Non sono stati osservati casi di sovradosaggio in soggetti trattati per via inalatoria o endotracheobronchiale. Dosi eccessive per via inalatoria o endotracheobronchiale potrebbero determinare una fluidificazione eccessiva e massiva delle secrezioni per cui, specie nei soggetti con riflesso tussigeno e dell'espettorazione deficitario e depresso, può rendersi necessario il ricorso alle metodiche strumentali di broncoaspirazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Espettoranti, mucolitici, codice ATC: V03AB23

La N-acetil-L-cisteina (NAC), principio attivo della ACETILCISTEINA ANGELINI, esercita un'intensa azione mucolitico-fluidificante sulle secrezioni mucose e mucopurulente, depolimerizzando i complessi mucoproteici e gli acidi nucleici che danno vischiosità alla componente vitrea e purulenta dell'escreato e di altri secreti.

La NAC inoltre, in quanto tale, esercita azione antiossidante diretta, essendo dotata di un gruppo tiolico libero (-SH) nucleofilo in grado di interagire direttamente con i gruppi elettrofili dei radicali ossidanti. Di particolare interesse è la recente dimostrazione che la NAC protegge l'alfa1-antitripsina, enzima inibitore dell'elastasi, dall'inattivazione ad opera dell'acido ipocloroso (HOCl), potente agente ossidante prodotto dall'enzima mieloperossidasi dei fagociti attivati. La struttura della molecola le consente inoltre di attraversare facilmente le membrane cellulari. All'interno della cellula, la NAC viene deacetilata e si rende così disponibile L-cisteina, aminoacido indispensabile per la sintesi del glutatione (GSH).

Il GSH è un tripeptide altamente reattivo, diffuso ubiquitariamente nei vari tessuti degli organismi animali, essenziale per il mantenimento della capacità funzionale e dell'integrità morfologica cellulare, in quanto rappresenta il più importante meccanismo di difesa intracellulare verso radicali ossidanti, sia esogeni, che endogeni e verso numerose sostanze citotossiche.

Queste attività rendono l'acetilcisteina particolarmente adatta al trattamento delle affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio caratterizzato da secrezioni mucose e mucopurulente dense e vischiose.

La NAC svolge un ruolo di primaria importanza per il mantenimento degli idonei livelli di GSH, contribuendo alla protezione cellulare verso agenti lesivi che, attraverso il progressivo depauperamento di GSH, esprimerebbero integralmente la loro azione citotossica, come nell'avvelenamento da paracetamolo.

Grazie a tale meccanismo d'azione, la NAC trova indicazione anche come specifico antidoto nell'avvelenamento da paracetamolo e in corso di trattamento con ciclofosfamide, nella cistite emorragica, in quanto fornisce i gruppi -SH necessari per bloccare l'acroleina, il metabolita della ciclofosfamide cui si attribuisce l'uropatia in corso di trattamento. Per le sue proprietà antiossidanti e in quanto precursore del glutatione endocellulare, l'acetilcisteina svolge inoltre un'azione protettiva sulle vie respiratorie, opponendosi ai danni da agenti ossidanti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Ricerche eseguite nell'uomo con acetilcisteina marcata hanno dimostrato un buon assorbimento del farmaco dopo somministrazione orale.

In termini di radioattività, i picchi plasmatici sono conseguiti alla 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> ora. Le rilevazioni a livello del tessuto polmonare, eseguite a 5 ore dalla somministrazione, dimostrano la presenza di concentrazioni significative di acetilcisteina.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'acetilcisteina è caratterizzata da una tossicità particolarmente ridotta. La DL50 è superiore a 10 g/kg per via orale sia nel topo che nel ratto, mentre per via endovenosa è di 2,8 g/kg nel ratto e di 4,6 g/kg nel topo. Nei trattamenti prolungati, la dose di 1 g/kg/die per via orale è stata ben tollerata nel ratto per 12 settimane. Nel cane la somministrazione per via orale di 300 mg/kg/giorno, per la durata di un anno, non ha determinato reazioni tossiche. Il trattamento a dosi elevate in ratte e coniglie gravide durante il periodo di organogenesi, non ha determinato la nascita di soggetti con malformazioni.

# **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ogni fiala contiene: sodio edetato - sodio idrossido - acido ascorbico - acqua per preparazioni iniettabili.

## **6.2 Incompatibilità**

Poiché l'acetilcisteina può reagire chimicamente con certi materiali (es. gomma, ferro, rame) è opportuno usare apparecchi aerosolizzatori in vetro e plastica e lavare gli apparecchi con acqua dopo l'uso.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiala in vetro da 3 ml. Astuccio contenente 5 fiale da 3 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

# **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.  
Viale Amelia, 70  
00181 Roma

**8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ACETILCISTEINA ANGELINI, 300mg/3ml soluzione iniettabile - AIC N°. 035900048

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 marzo 2005

Data del rinnovo più recente: 29 marzo 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco