

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACETILCISTEINA ratiopharm 600 mg compresse effervescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa effervescente contiene:
Acetilcisteina 600 mg.

Eccipienti con effetti noti: sodio (nel bicarbonato di sodio), saccarosio (nell'aroma di limone) e aspartame.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle affezioni respiratorie caratterizzate da ipersecrezione densa e viscosa: 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

Adulti e adolescenti dai 14 anni e oltre:

½ compressa effervescente 2 volte al giorno o 1 compressa effervescente al giorno (preferibilmente la sera).

La suddetta dose può essere adattata a seconda del quadro clinico del paziente. 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.

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

Popolazione pediatrica

L'uso della acetilcisteina è controindicato nei bambini sotto i 14 anni di età.

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/m² 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

Sciogliere una compressa effervescente in un bicchiere contenente un po' di acqua mescolando al bisogno con un cucchiaino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Acetilcisteina ratiopharm 600 mg compresse effervescenti non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 14 anni di età (ad eccezione del trattamento antidotico), a causa dell'elevato contenuto di sostanza attiva.

Controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Acetilcisteina ratiopharm 600 mg compresse effervescenti non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica o renale, al fine di evitare la somministrazione di ulteriori sostanze contenenti azoto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti affetti da asma bronchiale debbono essere strettamente controllati durante la terapia; se compare broncospasmo il trattamento con acetilcisteina deve essere immediatamente sospeso e deve essere avviato un trattamento appropriato.

È necessaria ulteriore cautela nel caso di intolleranza all'istamina. Una terapia di lunga durata deve essere evitata in questi pazienti, dal momento che l'acetilcisteina influenza il metabolismo dell'istamina, causando i sintomi di intolleranza all'istamina (ad esempio cefalea, rinorrea, prurito).

Molto raramente, reazioni cutanee gravi, come la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell, sono state riportate in associazione temporale con la somministrazione di acetilcisteina: in caso di alterazioni mucocutanee è opportuno rivolgersi al proprio medico e l'assunzione di N-acetilcisteina deve essere immediatamente interrotta.

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 la ritenzione dei secreti occorre ricorrere al drenaggio posturale e alla broncoaspirazione.

Somministrare con cautela nei pazienti con ulcera gastroduodenale, o con storia di ulcera gastroduodenale, specialmente in caso di contemporanea assunzione di altri farmaci con un noto effetto gastrolesivo.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 20 mg di **aspartame** per compressa. L'aspartame, ingerito oralmente, è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. La fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi. Può essere dannosa per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

Questo medicinale contiene **saccarosio** (nell'aroma di limone). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene circa 150 mg di **sodio** per compressa, equivalente al 7,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazione farmaco-farmaco

Farmaci antitussivi ed agenti mucolitici, come 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.

A causa del suo radicale sulfidrilico (-SH), l'acetilcisteina può interferire chimicamente con diverse penicilline, tetracicline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi e amfotericina B, se queste sostanze sono mescolate nella stessa soluzione.

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, per ragioni di sicurezza, tra la somministrazione di antibiotici per via orale e l'acetilcisteina dovrebbe esserci un intervallo di almeno 2 ore. Questo non si applica a cefixime e loracarbef.

Grazie alle sue proprietà chelanti, l'acetilcisteina può ridurre la biodisponibilità dei sali di metalli pesanti. Non essendo disponibili dati precisi in merito, si suggerisce di somministrare i prodotti in tempi diversi o di usare vie di somministrazione diverse, quando sia necessario somministrare l'acetilcisteina in concomitanza con dei sali come questi.

È 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 allertarli circa la possibile insorgenza di cefalea.

Si consiglia di non mescolare la soluzione di acetilcisteina con altri farmaci.

Popolazione pediatrica

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

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

Gli studi teratologici condotti con acetilcisteina sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3); non sono però disponibili studi controllati nell'uomo. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione dell'acetilcisteina nel latte materno. Pertanto la somministrazione di Acetilcisteina ratiopharm nel corso della gravidanza e durante il periodo di allattamento, va effettuata solo in caso di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico valutando il rapporto rischio/beneficio.

Trattamento dell'intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo

L'intossicazione da paracetamolo nelle donne in gravidanza può essere trattata con acetilcisteina, con esito favorevole per la madre e per il bambino. Il rischio di aborto spontaneo può aumentare in caso di un ritardo nel trattamento dell'intossicazione.

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

Acetilcisteina ratiopharm non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequentemente associati alla somministrazione orale dell'acetilcisteina sono di natura gastrointestinale. Meno frequentemente sono state riportate reazioni di ipersensibilità incluse shock anafilattico, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, broncospasmo, angioedema, eruzione cutanea e prurito.

Classificazione per sistemi e organi

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità.

Molto raro: reazione anafilattica, reazione anafilattoide, shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso

Non comune: cefalea.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito.

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia.

Patologie vascolari

Molto raro: emorragia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea, broncospasmo (soprattutto in pazienti con un sistema bronchiale iper-reattivo nell'asma bronchiale).

Patologie gastrointestinali

Non comune: stomatite, dolore addominale, piroisi, nausea, vomito, diarrea.

Raro: dispepsia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: orticaria, angioedema, eruzione cutanea e prurito.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: piressia. Inoltre, ci sono state segnalazioni molto rare di sanguinamento in associazione alla somministrazione di acetilcisteina, in parte nel contesto di reazioni di ipersensibilità. È stata confermata, in diverse indagini, una riduzione dell'aggregazione piastrinica in presenza di acetilcisteina. La rilevanza clinica di questi risultati non è ancora stata stabilita.

Molto raramente, reazioni cutanee gravi, come la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell, sono state riportate in associazione temporale con la somministrazione di acetilcisteina.

Non nota: edema della faccia.

Esami diagnostici

Non comune: pressione arteriosa ridotta.

Descrizione di alcune reazioni avverse

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. Nella maggior parte dei casi è stato identificato almeno un altro farmaco sospetto più probabilmente coinvolto nella genesi delle suddette sindromi mucocutanee.

In caso di alterazioni mucocutanee il medico dovrà essere tempestivamente informato 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 il sistema nazionale di segnalazione 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 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.

In caso di necessità, ricorrere al drenaggio posturale e alla broncoaspirazione.

- a) Sintomi da sovradosaggio
Il sovradosaggio può portare a sintomi gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea. I neonati sono a rischio di ipersecrezione.
- b) Terapia in caso di sovradosaggio
Non ci sono specifici trattamenti antidotici; la terapia del sovradosaggio si basa su un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mucolitico, Codice ATC: R05CB01.

Meccanismo d'azione

La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo di Acetilcisteina ratiopharm 600 mg compresse effervescenti, esercita un'intensa azione mucolitico-fluidificante sulle secrezioni mucose e mucopurulente, rompendo i ponti disolfuro, depolimerizzando i complessi mucoproteici e gli acidi nucleici che danno viscosità 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 la α 1-antitripsina, enzima inibitore

dell'elastasi, dall'inattivazione da parte 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 il medicinale particolarmente adatto 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'N-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^a - 3^a ora. Le rilevazioni a livello del tessuto polmonare, eseguite a 5 ore dalla somministrazione, dimostrano la presenza di concentrazioni significative di N-acetilcisteina. L'eliminazione dell'acetilcisteina e dei suoi metaboliti avviene essenzialmente per via renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'N-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 della organogenesi, non ha determinato la nascita di soggetti con malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Bicarbonato di sodio, acido citrico, aroma di limone, aspartame, povidone, acido adipico.

6.2 Incompatibilità

Non mescolare altri farmaci alla soluzione ottenuta dalla dissoluzione della compressa di Acetilcisteina ratiopharm 600 mg (Vedere paragrafo 4.5).

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

6

6

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 Tubi in polipropilene muniti di tappo in polietilene.
Compresse effervescenti; confezione da 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ratiopharm GmbH – Graf-Arco Strasse 3 – D-89079 Ulm (Germania)

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

Confezione da 30 compresse effervescenti – AIC n. 034256026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/02/2008

Data del rinnovo più recente: 15/03/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO