

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acetilcisteina Sandoz 600 mg polvere orale in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 600 mg di acetilcisteina

Eccipienti con effetti noti:

aspartame (0.5 mg), sorbitolo (circa 493 mg), xylitolo (200 mg)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale in bustina.

Polvere da bianca a leggermente giallastra, i cui agglomerati, se presenti, si dissolvono facilmente, con un odore simile alla mora, lievemente solforico.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia secretolitica nelle malattie broncopolmonari acute e croniche, in cui è richiesta una riduzione della viscosità del muco bronchiale, al fine di poter facilitare l'espettorazione negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per Acetilcisteina Sandoz è raccomandato il seguente dosaggio:

Solo per adulti:

1 bustina una volta al giorno (equivalente a 600 mg di acetilcisteina al giorno).

Acetilcisteina Sandoz non è adatto per l'uso in adolescenti e bambini. Ma sono disponibili altre forme farmaceutiche appropriate.

Modo di somministrazione

La polvere orale di una bustina deve essere posta direttamente sulla lingua. La polvere orale stimola la salivazione in modo che la polvere orale possa essere deglutita con facilità. La polvere orale non deve essere masticata prima di deglutire.

Può essere presa senza acqua.

Anziani e pazienti indeboliti

Pazienti con un ridotto riflesso della tosse (anziani e pazienti indeboliti) devono prendere la polvere orale preferibilmente al mattino.

Durata d'impiego

Acetilcisteina Sandoz non deve essere assunto per più di 14 giorni senza consultare il medico.

Nel caso in cui i sintomi non migliorano o addirittura peggiorano, è necessario contattare il medico.

Il paziente deve consultare il medico in caso i sintomi non migliorino o peggiorino entro 4-5 giorni.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Bambini sotto i 2 anni di età

Acetilcisteina Sandoz è controindicato per l'uso nei bambini al di sotto i 2 anni di età (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Molto raramente in associazione all'uso di acetilcisteina è stata riportata l'insorgenza di gravi reazioni cutanee, come la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell. Nella maggior parte dei casi, poteva essere identificato almeno un altro medicinale sospetto, che era la causa più probabile della sindrome mucocutanea. Se compaiono nuove alterazioni cutanee e mucosali, consultare immediatamente un medico e interrompere immediatamente l'uso di acetilcisteina (vedere anche paragrafo 4.8).

Nei pazienti con asma bronchiale può verificarsi broncospasmo. In caso di broncospasmo, il medicinale deve essere sospeso immediatamente.

Si consiglia cautela nei pazienti con storia di ulcera peptica, soprattutto quando usato in concomitanza con altri medicinali noti per irritare la mucosa del tratto gastrointestinale.

Si consiglia cautela nei pazienti con intolleranza all'istamina. In questi pazienti la terapia a lungo termine deve essere evitata, poiché acetilcisteina esercita un effetto sul metabolismo dell'istamina e può dare origine a sintomi di intolleranza (come cefalea, rinite vasomotoria, prurito).

L'uso di acetilcisteina, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento, può portare alla liquefazione e quindi ad un aumento del volume delle secrezioni bronchiali. Se il paziente non è in grado di espettorare abbastanza muco, devono essere intraprese appropriate misure (come drenaggio posturale e aspirazione).

Popolazione pediatrica

I mucolitici possono ostruire le vie aeree dei bambini sotto i 2 anni di età a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie e della capacità limitata di espettorare il muco. Pertanto, i mucolitici non devono essere usati da bambini di età inferiore ai 2 anni.

Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale

Questo medicinale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

- Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.
- L'uso combinato di acetilcisteina con antitussivi (sedativi della tosse) può causare una pericolosa congestione secretoria dovuta alla riduzione del riflesso della tosse, al punto che, per questo trattamento in combinazione, è necessario effettuare una diagnosi particolarmente accurata.
- Fino a oggi le segnalazioni relative a un'inattivazione degli antibiotici (tetraciclina, esclusa doxiciclina), cefalosporine, aminoglicosidi, penicilline) dovuta ad acetilcisteina si riferiscono esclusivamente a esperimenti *in vitro*, in cui le sostanze in questione sono state miscelate direttamente. Tuttavia, per ragioni di sicurezza, gli antibiotici orali devono essere somministrati separatamente e a distanza di almeno 2 ore. Questo non vale per cefixima e loracarbef.
- L'uso di carbone attivo può ridurre l'effetto di acetilcisteina.
- *Acetilcisteina/Nitroglicerina*
La co-somministrazione di acetilcisteina può tradursi in un aumento degli effetti vasodilatatori e antiplastrinici del gliceril trinitrato (nitroglicerina).
Se un trattamento concomitante con nitroglicerina e acetilcisteina è ritenuto necessario, il paziente deve essere monitorato per potenziale ipotensione, che può essere grave e indicata da mal di testa.
- *Alterazioni nella determinazione dei parametri di laboratorio*
 - Acetilcisteina può influenzare il test colorimetrico dei salicilati.
 - Negli esami delle urine, acetilcisteina può influenzare i risultati della determinazione dei corpi chetonici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati disponibili.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sufficienti da donne in gravidanza esposte ad acetilcisteina. Gli studi sperimentali sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere anche paragrafo 5.3).

Acetilcisteina deve essere usata durante la gravidanza solo dopo una rigorosa valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Allattamento

Non sono disponibili informazioni riguardanti l'escrezione nel latte materno. Acetilcisteina deve essere usata durante l'allattamento solo dopo una rigorosa valutazione del rapporto rischio-beneficio.

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

Acetilcisteina non è nota avere un effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti informazioni relative alle frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)

Molto raro ($<1/10.000$)

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

Effetti indesiderati		
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	reazioni di ipersensibilità*
	Molto raro	shock anafilattico, reazioni anafilattiche/anafilattoidi
Patologie del sistema nervoso	Non comune	cefalea
Patologie cardiache	Non comune	tachicardia
Patologie vascolari	Non comune	ipotensione
	Molto raro	emorragia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	dispnea, broncospasmo - prevalentemente nei pazienti con sistema bronchiale iperreattivo in caso di asma bronchiale
Patologie gastrointestinali	Non comune	dolore addominale, stomatite, nausea, vomito e diarrea
	Raro	disturbi digestivi (dispepsia)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	ronzio auricolare (tinnito)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	febbre
	Non nota	accumulo di liquido in viso (edema facciale)

* Reazioni di ipersensibilità includono angioedema, prurito, esantema, orticaria e eruzione cutanea.

In concomitanza all'uso di acetilcisteina è stata riportata molto raramente l'insorgenza di gravi reazioni cutanee, come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell). Nella maggior parte dei casi segnalati, può essere identificato almeno un altro medicinale che era stato somministrato allo stesso tempo e che probabilmente era la causa della sindrome mucocutanea (vedere paragrafo 4.4).

In caso di recidiva di lesioni cutanee e mucosali, consultare subito un medico e interrompere immediatamente l'uso di acetilcisteina.

Inoltre, molto raramente è stato segnalato il verificarsi di emorragie in associazione con la somministrazione di acetilcisteina, parzialmente con reazioni di ipersensibilità. Diversi studi hanno confermato una diminuzione dell'aggregazione piastrinica in presenza di acetilcisteina. La rilevanza clinica di questi dati non è ancora stata chiarita.

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 di rete nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Fino a oggi, in associazione alle forme farmaceutiche orali di acetilcisteina non è stato osservato alcun caso di sovradosaggio tossico. I volontari sono stati trattati con una dose di 11,6 g di acetilcisteina/die nel corso di 3 mesi senza osservare gravi effetti indesiderati. Dosi orali fino a 500 mg di acetilcisteina/kg di peso corporeo sono state tollerate senza alcun sintomo di intossicazione. E' disponibile un'esperienza acquisita dal trattamento dell'intossicazione da paracetamolo nell'uomo con acetilcisteina per via endovenosa, con dosi massime giornaliere fino a 30 g di acetilcisteina.

Sintomi di intossicazione

- Il sovradosaggio può provocare sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea.
- I neonati sono a rischio di ipersecrezione.

Misure terapeutiche in caso di sovradosaggio

- Da adottare al bisogno, in base ai sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati per tosse e le malattie da raffreddamento; mucolitici
Codice ATC: R05C B01

Acetilcisteina è un derivato dell'aminoacido cisteina. Nelle vie aeree l'efficacia di acetilcisteina è secretolitica e mucoregolatoria. È stato ipotizzato che l'acetilcisteina scinde i legami disolfuro che interconnettono le catene di mucopolisaccaridi ed esercita un effetto depolimerizzante sulle catene di DNA (nel muco purulento). Grazie a questi meccanismi, la viscosità del muco si riduce.

Un meccanismo alternativo di acetilcisteina si ritiene sia basato sulla capacità del suo gruppo reattivo SH di legare i radicali chimici e in questo modo di detossificarli.

Inoltre, acetilcisteina contribuisce a un aumento della sintesi del glutatione, che è importante per la detossificazione delle noxae. Questo fornisce la spiegazione del suo effetto antidotico nell'intossicazione da paracetamolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, acetilcisteina viene rapidamente e quasi completamente assorbita.

A causa dell'elevato effetto di primo passaggio, la biodisponibilità di acetilcisteina somministrata per via orale è molto bassa (circa il 10%). Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 1-3 ore, con la massima concentrazione plasmatica del metabolita cisteina nell'intervallo di circa 2 $\mu\text{mol/l}$.

Distribuzione

Gli studi farmacocinetici con somministrazione endovenosa di acetilcisteina hanno rivelato un volume di distribuzione di 0,47 l/kg (in totale) o 0,59 l/kg (ridotto). Il legame alle proteine dell'acetilcisteina è stato del 50 %.

Acetilcisteina attraversa la placenta e viene rilevata nel sangue del cordone ombelicale. Non sono disponibili informazioni riguardanti l'escrezione nel latte materno.

Non sono disponibili dati e informazioni sul comportamento di acetilcisteina in corrispondenza della barriera ematoencefalica nell'uomo.

Biotrasformazione

Acetilcisteina è rapidamente metabolizzata nel fegato in cisteina, il metabolita farmacologicamente attivo, insieme alla diacetilcisteina, alla cistina e altri disolfurici.

Acetilcisteina e suoi metaboliti si presentano nell'organismo in tre diverse forme: in parte in forma libera, in parte in forma legata alle proteine attraverso labili legami disolfurici e in parte sotto forma di aminoacido incorporato.

Eliminazione

Acetilcisteina è escreta, attraverso i reni, quasi esclusivamente sotto forma di metaboliti inattivi (solfati inorganici, diacetilcisteina).

Tramite studi di farmacocinetica, effettuati somministrando acetilcisteina per via endovenosa, è stata determinata la clearance plasmatica, rispettivamente di 0,11 l/h/kg (in totale) e 0,84 l/h/kg (ridotta). L'emivita di eliminazione dopo somministrazione endovenosa è di 30-40 minuti, mentre l'escrezione segue una cinetica in tre fasi (alfa, beta e fase gamma terminale).

L'emivita plasmatica di acetilcisteina è di circa un'ora ed è determinata principalmente dalla rapida biotrasformazione epatica. La compromissione della funzionalità epatica provoca pertanto un prolungamento delle emivite plasmatiche fino a 8 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Negli esperimenti sugli animali la tossicità acuta è bassa. Per il trattamento del sovradosaggio, vedere paragrafo 4.9.

Tossicità cronica

Gli studi condotti su varie specie animali (ratto, cane) con una durata fino a un anno non hanno mostrato alcuna alterazione patologica.

Potenziale cancerogeno e mutageno

- Non si prevede alcun effetto mutageno di acetilcisteina. Un test *in vitro* è risultato negativo.
- Non è stato condotto alcuno studio relativo a un eventuale potenziale oncogeno di acetilcisteina.

Tossicologia riproduttiva

- Non è stata rilevata alcuna malformazione nel corso degli studi di embriotossicità nei conigli e nei ratti.
- Gli studi di fertilità e tossicità perinatale o postnatale sono risultati negativi.
- Acetilcisteina attraversa la placenta nei ratti ed è stata rilevata nel liquido amniotico. La concentrazione del metabolita L-cisteina nella placenta e nel feto è superiore alla concentrazione nel plasma materno fino a 8 ore dopo la somministrazione orale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gliceril tripalmitato

Polisorbato 65

Sorbitolo (E420)

Xilitolo

Acido citrico anidro

Citrato monosodico

Magnesio citrato

Carmellosa sodica

Aspartame (E951)

Aroma di mora "B" (contiene vanillina; maltodestrina; gluconolattone; sorbitolo; silice colloidale anidra; mannitolo (E421); carbonato di magnesio)

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Acetilcisteina Sandoz 600mg polvere orale in bustina è confezionato in una bustina di laminato di alluminio e carta.

Ogni bustina contiene 1,6 g di polvere.

Dimensioni delle confezioni: 8,10,14,20,30,60,90 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA), Italia

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

AIC n. 045001017 - "600 MG POLVERE ORALE IN BUSTINA" 8 BUSTINE IN AL/PAP

AIC n. 045001029 - "600 MG POLVERE ORALE IN BUSTINA" 10 BUSTINE IN AL/PAP

AIC n. 045001031 - "600 MG POLVERE ORALE IN BUSTINA" 14 BUSTINE IN AL/PAP

AIC n. 045001043 - "600 MG POLVERE ORALE IN BUSTINA" 20 BUSTINE IN AL/PAP

AIC n. 045001056 - "600 MG POLVERE ORALE IN BUSTINA" 30 BUSTINE IN AL/PAP

AIC n. 045001068 - "600 MG POLVERE ORALE IN BUSTINA" 60 BUSTINE IN AL/PAP

AIC n. 045001070 - "600 MG POLVERE ORALE IN BUSTINA" 90 BUSTINE IN AL/PAP

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco