

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACETILCISTEINA EG 300 mg/3 ml soluzione iniettabile e per nebulizzatore

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: N-acetilcisteina mg 300

Eccipiente con effetti noti: sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso e da nebulizzare.

### 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

##### Somministrazione endovenosa

La posologia consigliata è di 1 fiala 1-2 volte al giorno; nei bambini più piccoli la dose va dimezzata. La durata dei trattamenti è da stabilire in base all'evoluzione clinica; la elevata tollerabilità generale e locale del preparato consente comunque trattamenti anche prolungati.

##### 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 al 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.

#### 4.3. Controindicazioni

1

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Bambini di età inferiore ai 2 anni,

Come antidoto

Non ci sono controindicazioni al trattamento dell'intossicazione da paracetamolo con N-acetilcisteina.

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

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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).

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 "Posologia e modo di somministrazione".

I pazienti affetti da asma bronchiale debbono essere strettamente controllati durante la terapia; se compare broncospasmo la somministrazione di N-acetilcisteina deve essere immediatamente sospesa e deve essere instaurato un adeguato trattamento.

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 medicinali con un noto effetto gastrolesivo.

La somministrazione di N-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 la ritenzione di secreti occorre ricorrere al drenaggio posturale o, eventualmente, alla broncoaspirazione.

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. È pertanto raccomandato seguire strettamente le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

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

ACETILCISTEINA EG 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

Questo medicinale contiene 42 mg di sodio per fiala equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Interazione farmaco-farmaco

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

È 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 allertarli 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 EG può essere somministrato 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 ACETILCISTEINA EG sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia, come per gli altri medicinali, la sua somministrazione nel corso della gravidanza o 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 le capacità di guidare e usare macchinari..

### 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, ostruzione bronchiale
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.

Sebbene nella maggior parte dei casi sia stato identificato almeno un altro farmaco sospetto più probabilmente coinvolto nella genesi delle suddette sindromi mucocutanee, in caso di alterazioni mucocutanee è opportuno rivolgersi al 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 il sistema nazionale di

segnalazione 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 riportati casi di sovradosaggio in soggetti trattati per via inalatoria o endotracheobronchiale. Dosi eccessive per via inalatoria o endotracheobronchiale potrebbero tuttavia 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

Mucolitici, codice ATC: R05CB01

La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo di ACETILCISTEINA EG esercita un'intensa azione mucolitico-fluidificante nelle 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' $\alpha$ 1-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 ACETILCISTEINA EG particolarmente adatto al trattamento delle affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio caratterizzate 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 N-acetilcisteina marcata hanno dimostrato un buon assorbimento del farmaco dopo somministrazione orale.

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

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

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/die, 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

Sodio idrossido, sodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2. Incompatibilità

Si veda il paragrafo 4.5.

Siccome l'N-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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro giallo. Scatole da 5 o 10 fiale da 3 ml

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

Si consiglia di aprire le fiale di ACETILCISTEINA EG al momento dell'uso: le fiale aperte sono utilizzabili solo se conservate in frigorifero e per un massimo di 24 ore. Le fiale conservate aperte non devono più essere usate per iniezione.

Qualora la soluzione di N-acetilcisteina sia stata miscelata con quella di un broncodilatatore o di altro farmaco, essa va usata nel più breve tempo possibile e non può essere conservata.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

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

EG S.p.A. – Via Pavia, 6, 20136-Milano

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“300 mg/3 ml Soluzione Iniettabile e da nebulizzare” 5 Fiale AIC n. 034821037

“300 mg/3 ml Soluzione Iniettabile e da nebulizzare” 10 Fiale AIC n. 034821052

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

5

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acetilcisteina EG 600 mg compresse effervescenti

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

N-Acetilcisteina                   mg 600

Eccipienti con effetti noti: sodio.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti.

#### 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

Trattamento delle affezioni respiratorie

1 compressa 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.

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.

#### 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'N-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.

#### **Modalità d'uso**

Sciogliere una compressa in un bicchiere contenente un po' d'acqua mescolando al bisogno con un cucchiaino. Il preparato va assunto una volta allestita la soluzione.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Gravidanza e allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

### **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 N-acetilcisteina deve essere immediatamente sospeso e deve essere avviato un trattamento appropriato.

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 medicinali con un noto effetto gastrolesivo.

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

La somministrazione di N-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.

N-acetilcisteina può influenzare il metabolismo dell'istamina. Pertanto dovrebbe essere usata cautela quando si somministra ACETILCISTEINA EG in pazienti con intolleranza all'istamina poiché potrebbero manifestarsi sintomi da ipersensibilità.

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Questo medicinale contiene 193,9 mg di sodio per compressa equivalente a 9,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **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.

Si consiglia di non mescolare altri farmaci alla soluzione di N-Acetilcisteina.

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 ad esclusione del loracarbef.

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.

#### Popolazione pediatrica

7

Sono stati condotti studi di interazione solo negli 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

Anche se gli studi teratologici condotti con N-Acetilcisteina sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia come per gli altri medicinali, la sua somministrazione nel corso della gravidanza e durante il periodo di allattamento con latte materno, 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

N-acetilcisteina non influenza la capacità di guidare e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

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

### Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse elencate secondo il sistema di classificazione e frequenza: 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 ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione organo-sistemica	Reazioni avverse			
	Non comune ( $\geq 1/1.000$ ; $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ ; $< 1/1.000$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )	Non nota
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 vascolari			Emorragia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo, dispnea,		
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	Piressia			Edema della faccia

somministrazione				
Esami diagnostici	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.

Sebbene nella maggior parte dei casi sia stato identificato almeno un altro farmaco sospetto più probabilmente coinvolto nella genesi delle suddette sindromi mucocutanee, in caso di alterazioni mucocutanee è opportuno rivolgersi al 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 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 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 farmacoterapeutica:*

Mucolitici Codice ATC: R05CB01

Antidoti Codice ATC: V03AB23

La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo di ACETILCISTEINA EG, 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' $\alpha$ -1-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 Acetilcisteina EG 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 ciclofosfamida 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 N-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 N-Acetilcisteina.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La N-Acetilcisteina è caratterizzata da una tossicità particolarmente ridotta. La DL<sub>50</sub> 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

Acido citrico anidro - Sodio bicarbonato - Maltodestrine - L-Leucina - Saccarina sodica - Aroma arancio.

### 6.2 Incompatibilità

Si consiglia di non mescolare altri farmaci alla soluzione di N-Acetilcisteina.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente 1 tubo da 20 e 30 (15x2) compresse da 600 mg.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 – 20136 Milano

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Acetilcisteina EG 600 mg Compresse effervescenti, 20 compresse	AIC n° 034821025
Acetilcisteina EG 600 mg Compresse effervescenti, 30 (15x2) compresse	AIC n° 034821049

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO TESTO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10

31 Luglio 2001 / 15 Marzo 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco