

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Frobemucil 600 mg compresse effervescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa effervescente contiene 600 mg di acetilcisteina.

Eccipienti con effetti noti: lattosio, sodio e sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti.

Le compresse effervescenti sono rotonde, bianche, con la superficie perfettamente liscia, con una linea di frattura su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle affezioni respiratorie caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 compressa effervescente al giorno (preferibilmente la sera) o secondo prescrizione medica.
La durata della terapia è da 5 a 10 giorni.

Modo di somministrazione

Sciogliere la compressa in un bicchiere contenente un po' d'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.
Gravidanza e allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).
Il farmaco è controindicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti affetti da asma bronchiale devono 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 farmaci con un noto effetto gastrolesivo.

L'eventuale presenza di un odore sulfureo non indica alterazione del preparato ma è proprio 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 con cautela quando si somministra Frobemucil in pazienti con intolleranza all'istamina poiché potrebbero manifestarsi sintomi da ipersensibilità.

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).

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.

Questo medicinale contiene 138.85 mg di sodio per compressa equivalente a 6,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 40 mg di sorbitolo per compressa. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

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 a Frobemucil.

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

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Interazione 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 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 con latte materno, va effettuata solo in caso di effettiva necessità.

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

Frobemucil 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’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 definita 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/Frequenza					
	Comuni ($\geq 1/100$; <1/10)	Comuni ($\geq 1/1.000$; <1/100)	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		Ostruzione bronchiale
Patologie gastrointestinali			Vomito, diarrea, stomatite, dolore addominale, nausea	Dispepsia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema		Orticaria, eruzione cutanea, angioedema,			

		prurito			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia			Edema della faccia
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 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 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.

La N-acetil-L-cisteina (NAC), principio attivo di Frobemucil, 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' α 1-antitripsina, enzima inibitore dell'elastasi, dall'inattivazione ad opera dell'acido ipocloroso (HClO), 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 Frobemucil 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 N-acetilcisteina marcata hanno dimostrato un buon assorbimento del farmaco dopo somministrazione orale. In termini di radioattività, i picchi plasmatici sono conseguiti alla 2°-3° 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'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

Acido citrico anidro, acido ascorbico, sodio citrato diidrato, sodio ciclamato, saccarina sodica, mannitolo, sodio idrogeno carbonato, sodio carbonato anidro, lattosio anidro, aroma limone "AU" (codice 132; contenente sorbitolo).

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo la data di prima apertura del tubo: 24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tubo di polipropilene: non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo di polipropilene con tappo di polietilene fornito di essiccante: 10 compresse effervescenti.
Foglio di alluminio laminato: 10 compresse effervescenti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

600 mg compresse effervescenti - 10 compresse in tubo PP AIC n. 038176057

600 mg compresse effervescenti - 10 compresse in foglio di alluminio laminato AIC n. 038176069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 17 Luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Frobemucil 600 mg compresse effervescenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa effervescente contiene 600 mg di acetilcisteina.

Eccipienti con effetti noti: lattosio, sodio e sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti.

Le compresse effervescenti sono rotonde, bianche, con la superficie perfettamente liscia, con una linea di frattura su di un lato.

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

1 compressa effervescente al giorno (preferibilmente la sera) o secondo prescrizione medica.

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/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 la compressa in un bicchiere contenente un po' d'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.

Gravidanza e allattamento con latte materno (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 d'impiego

I pazienti affetti da asma bronchiale devono 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 farmaci con un noto effetto gastrolesivo.

L'eventuale presenza di un odore sulfureo non indica alterazione del preparato ma è proprio 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 Frobemucil in pazienti con intolleranza all'istamina poiché potrebbero manifestarsi sintomi da ipersensibilità.

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).

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.

Questo medicinale contiene 138,85 mg di sodio per compressa equivalente a 6,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene 40 mg di sorbitolo per compressa. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

In aggiunta, solo per il trattamento antidotico: ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

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 a Frobemucil.

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

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Interazione 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 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 con latte materno, va effettuata solo in caso di effettiva necessità.

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

Frobemucil 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'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 definita 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/Frequenza			
	Comune ($\geq 1/100$; <1/10)	Non comune ($\geq 1/1.000$; <1/100)	Raro ($\geq 1/10.000$; <1/1.000)	Molto raro Non nota ($< 1/10.000$)
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	Ostruzione bronchiale
Patologie gastrointestinali		Vomito, diarrea, stomatite, dolore addominale, nausea	Dispepsia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema	Orticaria, eruzione cutanea, angioedema, prurito		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia		Edema della faccia
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 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 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.

Categoria farmacoterapeutica: Antidoti, codice ATC: V03AB23.

La N-acetil-L-cisteina (NAC), principio attivo di Frobemucil, 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' α 1-antitripsina, enzima inibitore dell'elastasi, dall'inattivazione ad opera dell'acido ipocloroso (HClO), 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 Frobemucil 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 N-acetilcisteina marcata hanno dimostrato un buon assorbimento del farmaco dopo somministrazione orale. In termini di radioattività, i picchi plasmatici sono conseguiti alla 2°-3° 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'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

Acido citrico anidro, acido ascorbico, sodio citrato diidrato, sodio ciclamato, saccarina sodica, mannitolo, sodio idrogeno carbonato, sodio carbonato anidro, lattosio anidro, aroma limone "AU" (codice 132; contenente sorbitolo).

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo la data di prima apertura del tubo: 24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tubo di polipropilene: non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo di polipropilene con tappo di polietilene fornito di essiccante: 30 compresse effervescenti.

Foglio di alluminio laminato: 30 compresse effervescenti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

600 mg compresse effervescenti - 30 compresse in tubo PP AIC n. 038176020

600 mg compresse effervescenti - 30 compresse in foglio di alluminio laminato AIC n. 038176044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 17 Luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO