RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
MUCOFIAL 300 mg/3 ml soluzione iniettabile e per nebulizzazatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una fiala contiene:
Principio attivo: N-acetilcisteina mg 300
Eccipienti con effetti noti: sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere al par. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA:
Fiale

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.
Uropatie da iso e ciclofosfamide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione endovenosa
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.

Instillazioni o lavaggi endoauricolari o di altre cavità
La posologia media è di ½-1 fiala per volta.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Bambini di età inferiore ai 2 anni, ad eccezione del trattamento antidotico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso
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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 farmaci 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. E' 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).

MUCOFIAL 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 43 mg (1.9 mmol) di sodio per fiala equivalente a 2,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Tenere presente tale informazione nel caso di pazienti con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione farmaco-farmaco
Sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco solo su pazienti adulti. E' stato dimostrato che la contemporanea assunzione di nitroglicerina e N-acetilcisteina causa una significativa ipotensione e determina dilatazione dell'arteria temporale. Qualora fosse necessaria la contemporanea somministrazione di nitroglicerina e N-acetilcisteina, occorre monitorare i pazienti per la comparsa di ipotensione che può anche essere severa ed 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. Il Mucofial 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 Gravidanza e allattamento

Anche se gli studi teratologici condotti con MUCOFIAL sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia, come per gli altri farmaci, la sua somministrazione nel corso

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 macchine

Non ci sono presupposti né evidenze che il farmaco possa modificare la capacità di attenzione e i tempi di reazione.

4.8 Effetti indesiderati

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

Uso inalatorio:

Classificazione organosistemica	**Reazioni avverse**
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:

Classificazione organosistemica	**Reazioni avverse**
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 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: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 pei infusione, su un trattamento sintomatico e su procedure di rianimazione. Non ci sono specifici trattamenti antidotici; la NAC è dializzabile.

Uso inalatorio o endotracheobronchiale
Non sono stati osservati casi di sovradosaggio in soggetti trattati per via inalatoria o endotracheobronchiale.
Dosi eccessive per via inalatoria o endotracheobronchiale potrebbero 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
Categoria farmacoterapeutica:
Antidoti, codice ATC: V03AB23 - Mucolitici, codice ATC: R05CB01

La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo del MUCOFIAL 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'a_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 il MUCOFIAL 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'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.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 acetilcisteina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'acetilcisteina è caratterizzata da una tossicità particolarmente ridotta. La DL50 è superiore a 10 g/Kg per via orale sia nel topo che nel ratto, mentre per via endovenosa è di 2,8 g/Kg nel ratto e di 4,6 g/Kg nel topo. Nei trattamenti prolungati, la dose di 1 g/Kg/die per via orale è stata ben tollerata nel ratto per 12 settimane. Nel cane la somministrazione per via orale di 300 mg/Kg/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 Lista degli eccipienti

Sodio idrossido, sodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato.

Si consiglia di aprire le fiale di Mucofial 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 tempo più breve possibile e non può essere conservata.

6.4 precauzioni Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Fiale di vetro giallo. Scatola da 5 fiale da 3 ml

6.6 Istruzioni per l'uso

Vedere il paragrafo 4.2.

Si consiglia di aprire le fiale di MUCOFIAL 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 acetilcisteina sia stata miscelata con quella di un broncodilatatore o di altro farmaco, essa va usata nel tempo più breve possibile e non può essere conservata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SF GROUP Srl – Via Tiburtina, 1143 - 00156 Roma

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 034360014

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18.04.2001/Rinnovo 2006

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).