

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acetilcisteina Hexal A/S 600 mg polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 600 mg di acetilcisteina

Eccipiente con effetto noto:

Ogni bustina contiene 2,0 g di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale

Polvere omogenea, di colore bianco con odore di limone/miele .

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia secretolitica nelle malattie broncopolmonari acute e croniche accompagnate dalla compromissione della formazione e del trasporto del muco negli adulti e negli adolescenti a partire dai 14 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per Acetilcisteina Hexal A/S 600 mg polvere per soluzione orale si raccomanda la seguente dose:

Gli adulti e gli adolescenti a partire dai 14 anni devono prendere una bustina una volta al giorno (equivalente a 600 mg di acetilcisteina al giorno).

Modo di somministrazione

Dopo il pasto, sciogliere Acetilcisteina Hexal A/S 600 mg polvere per soluzione orale in almeno mezzo bicchiere di acqua fredda, poi riempire il bicchiere con acqua calda, ma non bollente. Mescolare la soluzione e bere non appena la temperatura è accettabile. Attenzione: aggiungere sempre l'acqua calda a quella fredda, non il contrario. La soluzione ricostituita deve essere presa subito dopo la preparazione.

Durata d'impiego

Acetilcisteina Hexal A/S non deve essere assunto per più di 4-5 giorni senza consultare il medico.

Nota: La possibile presenza di odore sulfureo non indica una alterazione del prodotto ma è una caratteristica del principio attivo contenuto in questa preparazione.

4.3 Controindicazioni

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

A causa dell'elevato contenuto di principio attivo, Acetilcisteina Hexal A/S 600 mg polvere per soluzione orale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 14 anni di età. Sono disponibili altre forme farmaceutiche più appropriate.

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. Se compaiono alterazioni cutanee e mucosali, consultare immediatamente un medico e interrompere uso di acetilcisteina.

È necessario prestare molta attenzione durante l'uso nei pazienti con asma bronchiale e nei pazienti con ulcere anamnestiche.

L'uso di acetilcisteina, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento, può provocare la liquefazione delle secrezioni bronchiali, e di conseguenza un aumento del loro volume. Se il paziente non è in grado di espettorarne una quantità sufficiente, devono essere adottate le opportune contromisure (come il drenaggio posturale e l'aspirazione).

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 mal di testa, rinite vasomotoria, prurito).

Acetilcisteina Hexal A/S contiene saccarosio e sodio

Questo medicinale contiene 2,0 g di saccarosio per bustina. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Combinazione con antitussivi

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.

Antibiotici

Fino a oggi le segnalazioni relative a un'inattivazione degli antibiotici (tetracicline, 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.

Carbone attivo ad alte dosi

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 antiplastrici del trinitrato di glicerina (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.

La dissoluzione delle formulazioni di acetilcisteina con altri medicinali non è raccomandata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti dell'acetilcisteina sulla fertilità umana. Negli studi sugli animali, non sono stati osservati effetti dannosi sulla fertilità per dosi rilevanti di terapia con acetilcisteina (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non ci sono dati clinici adeguati sull'esposizione delle donne all'acetilcisteina durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto dannoso diretto o indiretto rispetto alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Quando possibile, l'uso durante la gravidanza deve essere evitato e deve avvenire solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Allattamento

Non sono disponibili informazioni riguardanti l'escrezione nel latte materno di acetilcisteina o dei suoi metaboliti. Non può essere escluso il rischio per i neonati allattati al seno. L'uso durante l'allattamento deve avvenire solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

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

Acetilcisteina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione delle reazioni avverse 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).

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati			
	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità		Shock anafilattico, reazioni anafilattiche / anafilattoidi	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa			
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, esantema			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre			Edema facciale
Esami diagnostici	Ipotensione			

In casi molto rari sono stati segnalate gravi reazioni cutanee come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica in associazione temporale all'uso di acetilcisteina. Nella maggior parte dei casi segnalati, almeno un altro medicinale che potrebbe potenzialmente aver intensificato gli effetti mucocutanei descritti, era stato somministrato allo stesso tempo.

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

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 reazioni avverse. Dosi orali fino a 500 mg di acetilcisteina/kg di peso corporeo sono state tollerate senza alcun sintomo di intossicazione.

a) Sintomi di intossicazione

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

b) Misure terapeutiche in caso di sovradosaggio

Da adottare al bisogno, in base ai sintomi.

Nell'uomo è disponibile l'esperienza acquisita dal trattamento con acetilcisteina per via endovenosa dell'intossicazione da paracetamolo, con dosi massime giornaliere fino a 30 g di acetilcisteina. La somministrazione endovenosa di concentrazioni estremamente elevate di acetilcisteina ha provocato reazioni "anafiltoidi" parzialmente irreversibili, in particolare in caso di somministrazione rapida.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: tosse e preparazioni fredde; mucolitici
Codice ATC: R05C B01

Acetilcisteina è un derivato dell'aminoacido cisteina. L'efficacia di acetilcisteina è di tipo secretolitico e secretomotorio nella zona del tratto respiratorio. È stato ipotizzato che acetilcisteina scinde i legami di disolfuro che interconnettono le catene di micopolisaccaridi 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 e metabolizzata nel fegato in cisteina, il metabolita farmacologicamente attivo, oltre che in diacetilcistina, cistina e ulteriori disolfuri misti.

Distribuzione

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 µmol/l. È stato stabilito che il legame di acetilcisteina alle proteine è pari a circa il 50%.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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); la clearance plasmatica è stata determinata rispettivamente in 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).

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

a) Tossicità acuta

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

b) Tossicità cronica

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

c) 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2023

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).

d) 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

Saccarosio
Acido ascorbico (E300)
Saccharina sodica
Aroma limone
Aroma miele

6.2 Incompatibilità

La dissoluzione delle formulazioni di acetilcisteina con altri medicinali non è raccomandata.

6.3 Periodo di validità

3 anni

La soluzione ricostituita deve essere usata subito dopo la preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere per soluzione orale è confezionata in bustine in polietilene-alluminio-carta e inserite in una scatola di cartone. Le bustine contengono 3 g di polvere

Dimensioni delle confezioni:

6, 10, 20, 30, 60, 90 bustine contenenti 3 g di polvere.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Hexal A/S

EdvardThomsensVej 14

DK-2300 København S

Danimarca

Rappresentante per l'Italia:

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

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

AIC n. 043199013 - "600 mg Polvere per soluzione orale" 6 Bustine in PE/AL/CA

AIC n. 043199025 - "600 mg Polvere per soluzione orale" 10 Bustine in PE/AL/CA

AIC n. 043199037 - "600 mg Polvere per soluzione orale" 20 Bustine in PE/AL/CA

AIC n. 043199049 - "600 mg Polvere per soluzione orale" 30 Bustine in PE/AL/CA

AIC n. 043199052 - "600 mg Polvere per soluzione orale" 60 Bustine in PE/AL/CA

AIC n 043199064 - "600 mg Polvere per soluzione orale" 90 Bustine in PE/AL/CA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18/03/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|