

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUIMUCIL 300 mg/3 ml

Soluzione iniettabile e per nebulizzatore e per instillazione endotracheobronchiale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo

N- Acetilcisteina mg 300

Eccipienti: sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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.

Uropatia da iso e ciclofosfamide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione endovenosa

Intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo

Per il successo terapeutico di un trattamento antidotico per le intossicazioni con paracetamolo, il periodo che intercorre tra l'assunzione del paracetamolo in eccesso e l'inizio della terapia è essenziale.

La terapia dovrebbe essere iniziata a partire dall'ingestione del paracetamolo ed entro le 8 ore. Nel caso di somministrazione di acetilcisteina durante le 15 ore successive al sovradosaggio di paracetamolo, la terapia è generalmente inefficace, anche se ci sono evidenze in letteratura di trattamenti di successo dopo 16-24 ore dall'assunzione del paracetamolo.

La somministrazione deve essere mediante infusione intravenosa.

L'infusione deve essere condotta lentamente per ridurre il rischio di effetti indesiderati.

Viene raccomandato il seguente schema posologico.

Pazienti con peso corporeo superiore a 40 Kg

Dose iniziale: 150 mg/kg in 200 ml di soluzione in 60 minuti.

Seconda dose: 50 mg/kg in 500 ml in 4 ore

Terza dose: 100 mg/kg in 1000 ml in 16 ore

Pazienti con peso corporeo compreso tra 20 e 40 Kg

Dose iniziale: 150 mg/kg in 100 ml di soluzione in 60 minuti.

Seconda dose: 50 mg/kg in 250 ml in 4 ore

Terza dose: 100 mg/kg in 500 ml in 16 ore

Pazienti con peso corporeo compreso inferiore a 20 Kg

Dose iniziale: 150 mg/kg in 3 ml/Kg di soluzione in 60 minuti.

Seconda dose: 50 mg/kg in 7 ml/Kg in 4 ore

Terza dose: 100 mg/kg in 14 ml/Kg in 16 ore

La soluzione deve essere compatibile (soluzione di destrosio al 5%, sodio cloruro allo 0,45% o acqua per iniettabili).

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 ed all'effetto terapeutico, e senza la necessità di differenziare nettamente le dosi per l'adulto da quelle pediatriche.

Instillazione endobronchiale

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 1/2-1 fiala per volta.

4.3 Controindicazioni

Come agente mucolitico

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

Bambini di età inferiore ai 2 anni.

Come antidoto

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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).

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".

Asma bronchiale

Ci sono alcune evidenze che pazienti con una storia di atopia e asma potrebbero essere ad elevato rischio di sviluppare una reazione anafilattoide.

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.

Intolleranza all'istamina

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

Reazioni anafilattiche

Con l'N-acetilcisteina si possono verificare reazioni di ipersensibilità/anafilattoidi, specialmente con la dose di carico iniziale.

Il paziente deve essere attentamente monitorato durante questo periodo per i segni di una reazione anafilattoide.

In casi molto rari, queste reazioni sono state fatali.

Le reazioni di ipersensibilità/anafilattoidi alla N-acetilcisteina si verificano generalmente tra i 15 e 60 minuti dopo l'inizio dell'infusione e, in molti casi, i sintomi vengono alleviati con l'interruzione dell'infusione (potrebbero essere necessari farmaci antistaminici e occasionalmente corticosteroidi).

La maggior parte delle reazioni anafilattoidi può essere gestita con la sospensione temporanea dell'infusione di N-acetilcisteina, somministrando una appropriata terapia di supporto e riprendendo la terapia ad una velocità di infusione più lenta.

Quando una reazione anafilattoide è sotto controllo, l'infusione può normalmente ricominciare ad una velocità di infusione di 50 mg/kg in 4 ore, seguita da una infusione finale di 16 ore (100 mg/kg in 16 ore).

Fluidi ed elettroliti

In caso di somministrazione di dosi antidotiche in pazienti con peso corporeo inferiore a 40 Kg vi è un possibile rischio di 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".

Coagulazione

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

Il Fluimucil presenta, aprendo la fiala, un odore sulfureo che non disturba però in alcun modo la somministrazione del preparato.

La soluzione di N-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.

Bambini e adolescenti

Ai bambini e adolescenti si applicano le stesse avvertenze e precauzioni riportate per gli adulti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 43 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per fiala (1.9 mmol) equivalente a 2,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dell'OMS che corrisponde a 2 grammi di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione farmaco-farmaco

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 Fluimucil 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.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'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

Gravidanza

Le informazioni cliniche relative alla somministrazione dell'N-acetilcisteina nel corso della gravidanza sono limitate.

Gli studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o post-natale relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Prima dell'uso in gravidanza, dovrebbe essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

Allattamento

Non ci sono informazioni disponibili circa l'escrezione del latte materno.

Un rischio per il lattante non può essere escluso.

Durante l'allattamento il medicinale deve essere usato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto dell'N-acetilcisteina sulla fertilità umana.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità per l'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non ci sono evidenze di effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequentemente associati alla somministrazione della N-acetilcisteina sono di natura anafilattoide e di ipersensibilità: orticaria, rash, prurito sono i sintomi più frequenti.

Per uso antidotico, sono state riportate reazioni anafilattoidi/di ipersensibilità più gravi nel caso di pazienti che sviluppano angioedema, broncospasmo, tachicardia e ipotensione.

Molto raramente sono stati segnalati casi di decessi per sovradosaggio per via endovenosa di N-acetilcisteina impiegata come antidoto per il sovradosaggio di paracetamolo.

Tabelladelle reazioni avverse

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 organo-sistemica	Reazioni avverse – Frequenza non nota (*)
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

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

Uso parenterale:

Classificazione organo-sistemica	Reazioni avverse– Frequenza non nota (*)
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

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

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

Uso parenterale

Sintomi

”I sintomi da sovradosaggio sono simili per natura, ma più gravi rispetto a quelli indicati nel paragrafo 4.8 “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 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.

Popolazione pediatrica

Gli stessi sintomi e trattamenti sono riferibili alla popolazione pediatrica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Antidoti, codice ATC: V03AB23

Mucolitici, codice ATC: R05CB01

La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo del Fluimucil 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' α 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 Fluimucil 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 2°-3° 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

Dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

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/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.

Nei ratti maschi, il trattamento per 15 settimane con N-acetilcisteina a dosi orali considerate significativamente superiori alla dose umana raccomandata, non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive generali degli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido, disodio 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

Anni cinque (5).

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

Si consiglia di aprire le fiale di Fluimucil 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 particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro giallo.

Scatola da 5 fiale da 3 ml.

Scatola da 10 fiale da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere il punto 4.2.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZAMBON ITALIA s.r.l.

Via Lillo del Duca, 10 – 20091 Bresso (MI)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola da 5 fiale da 3 ml

AIC n. 020582019

Scatola da 10 fiale da 3 ml

AIC n. 020582033

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 7 giugno 1965

Rinnovo 5 giugno 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Determinazione AIFA del ...

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUIMUCIL 300 mg/3 ml soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo

N-Acetilcisteina mg 300

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare.

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 ed all'effetto terapeutico, e senza la necessità di differenziare nettamente le dosi per l'adulto da quelle pediatriche.

4.3 Controindicazioni

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

Bambini di età inferiore ai 2 anni.

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).

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, all'inizio del trattamento, può fluidificare le secrezioni bronchiali ed aumentare 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.

Asma bronchiale

Ci sono alcune evidenze che pazienti con una storia di atopia e asma potrebbero essere ad elevato rischio di sviluppare una reazione anafilattoide.

I pazienti affetti da asma bronchiale debbono essere strettamente controllati durante la terapia; se compare broncospasmo il suo trattamento deve essere immediatamente sospeso e deve essere instaurato un adeguato trattamento.

Intolleranza all'istamina

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

Reazioni anafilattiche

Con l'N-acetilcisteina si possono verificare reazioni di ipersensibilità/anafilattoidi

Il paziente deve essere attentamente monitorato durante questo periodo per i segni di una reazione anafilattoide.

Fluimucil presenta, aprendo la fiala, un odore sulfureo che non disturba però in alcun modo la somministrazione del preparato.

La soluzione di N-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.

Bambini e adolescenti

Ai bambini e adolescenti si applicano le stesse avvertenze e precauzioni riportate per gli adulti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione farmaco-farmaco

E' stato dimostrato che la contemporanea assunzione di nitroglicerina ed N-acetilcisteina causa una significativa ipotensione e determina dilatazione dell'arteria temporale.

Qualora fosse necessaria la contemporanea somministrazione di nitroglicerina ed 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.

E' da evitare la somministrazione contemporanea di un mucolitico bronchiale e di una sostanza che inibisce le secrezioni (per esempio un anticolinergico).

Il Flumucil 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.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'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

Gravidanza

Le informazioni cliniche relative alla somministrazione dell'N-acetilcisteina nel corso della gravidanza sono limitate.

Gli studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o post-natale relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Prima dell'uso in gravidanza, dovrebbe essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

Allattamento

Non ci sono informazioni disponibili circa l'escrezione del latte materno.

Un rischio per il lattante non può essere escluso.

Durante l'allattamento il medicinale deve essere usato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto dell'N-acetilcisteina sulla fertilità umana.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità per l'uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3).

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

Non ci sono evidenze di effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequentemente associati alla somministrazione della N-acetilcisteina sono di natura anafilattoide e di ipersensibilità: orticaria, rash, prurito sono i sintomi più frequenti.

Tabella delle reazioni avverse

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).

Classificazione organo-sistemica	Reazioni avverse - Frequenza non nota (*)
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Brucellosi, broncospasmo, rinorrea, ostruzione bronchiale
Patologie gastrointestinali	Stomatite, vomito, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee, rash, prurito

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

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 e 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 osservati casi di sovradosaggio in soggetti trattati per via inalatoria.

Dosi eccessive mediante nebulizzazione 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.

Popolazione pediatrica

Gli stessi sintomi e trattamenti sono riferibili alla popolazione pediatrica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Mucolitici – N-Acetilcisteina. Codice ATC: R05CB01

La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo del Fluimucil 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' α 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 Fluimucil particolarmente adatto al trattamento delle affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio caratterizzate da secrezioni mucose e mucopurulente dense e vischiose.

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 N-acetilcisteina.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

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/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.

Nei ratti maschi il trattamento per 15 settimane con N-acetilcisteina a dosi orali considerate significativamente superiori alla dose umana raccomandata, non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive generali degli animali.

1. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

1.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido, disodio edetato, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Per le esigenze di una terapia locale mucolitica-antibiotica è consigliabile somministrare separatamente i vari farmaci in quanto, per alcuni antibiotici, esiste incompatibilità al loro uso contemporaneo.

In particolare, a causa del suo radicale -SH, l'N-acetilcisteina può interferire chimicamente con diverse penicilline, tetraciline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi e amfotericina B, se queste sostanze sono mescolate nella stessa soluzione.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Le fiale aperte sono utilizzabili solo se conservate in frigorifero e per un massimo di 24 ore. 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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro giallo.

Scatola da 6 fiale da 3 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Poiché l'N-acetilcisteina può reagire chimicamente con certi materiali (es. gomma, ferro, rame), è opportuno usare apparecchi per aerosol in vetro o in plastica. Per gli apparecchi che hanno parti in metallo o gomma è necessario lavare gli apparecchi con acqua immediatamente dopo l'uso.

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZAMBON ITALIA s.r.l.

Via Lillo del Duca, 10 - 20091 Bresso (MI)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola da 6 fiale da 3 ml

AIC n. 020582021

Scatola da 10 fiale da 3 ml

AIC n. 020582298

Scatola da 20 fiale da 3 ml

AIC n. 020582300

1 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Scatola da 6 fiale da 3 ml

Prima autorizzazione: 7 giugno 1965

Scatola da 10 e 20 fiale da 3 ml

Prima autorizzazione: 14 maggio 2018

Rinnovo 5 giugno 2013

2 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

...

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUIMUCIL 300 mg/3 ml soluzione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo

N-Acetilcisteina mg 300

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare.

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 ed all'effetto terapeutico, e senza la necessità di differenziare nettamente le dosi per l'adulto da quelle pediatriche.

4.3 Controindicazioni

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

Bambini di età inferiore ai 2 anni.

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).

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, all'inizio del trattamento, può fluidificare le secrezioni bronchiali ed aumentare 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.

Asma bronchiale

Ci sono alcune evidenze che pazienti con una storia di atopia e asma potrebbero essere ad elevato rischio di sviluppare una reazione anafilattoide.

I pazienti affetti da asma bronchiale debbono essere strettamente controllati durante la terapia; se compare broncospasmo il suo trattamento deve essere immediatamente sospeso e deve essere instaurato un adeguato trattamento.

Intolleranza all'istamina

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

Reazioni anafilattiche

Con l'N-acetilcisteina si possono verificare reazioni di ipersensibilità/anafilattoidi.

Il paziente deve essere attentamente monitorato durante questo periodo per i segni di una reazione anafilattoide.

Fluimucil presenta, aprendo la fiala, un odore sulfureo che non disturba però in alcun modo la somministrazione del preparato.

La soluzione di N-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.

Bambini e adolescenti

Ai bambini e adolescenti si applicano le stesse avvertenze e precauzioni riportate per gli adulti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione farmaco-farmaco

E' stato dimostrato che la contemporanea assunzione di nitroglicerina ed N-acetilcisteina causa una significativa ipotensione e determina dilatazione dell'arteria temporale.

Qualora fosse necessaria la contemporanea somministrazione di nitroglicerina ed 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.

E' da evitare la somministrazione contemporanea di un mucolitico bronchiale e di una sostanza che inibisce le secrezioni (per esempio un anticolinergico).

Il Fluimucil 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.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'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

Gravidanza

Le informazioni cliniche relative alla somministrazione dell’N-acetilcisteina nel corso della gravidanza sono limitate.

Gli studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti tossici diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, sviluppo natale o post-natale relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Prima dell’uso in gravidanza, dovrebbe essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

Allattamento

Non ci sono informazioni disponibili circa l’escrezione del latte materno.

Un rischio per il lattante non può essere escluso.

Durante l’allattamento il medicinale deve essere usato solo dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull’effetto dell’N-acetilcisteina sulla fertilità umana.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità per l’uomo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 5.3).

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

Non ci sono evidenze di effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequentemente associati alla somministrazione della N-acetilcisteina sono di natura anafilattoide e di ipersensibilità: orticaria, rash, prurito sono i sintomi più frequenti.

Tabella delle reazioni avverse

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).

Classificazione organo-sistemica	Reazioni avverse – Frequenza non nota*
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

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

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 e 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 osservati casi di sovradosaggio in soggetti trattati per via inalatoria.

Dosi eccessive mediante nebulizzazione 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.

Popolazione pediatrica

Gli stessi sintomi e trattamenti sono riferibili alla popolazione pediatrica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Mucolitici – N-Acetilcisteina. Codice ATC: R05CB01

La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo del Fluimucil 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' α 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 Fluimucil particolarmente adatto al trattamento delle affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio caratterizzate da secrezioni mucose e mucopurulente dense e vischiose.

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 N-acetilcisteina.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

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/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.

Nei ratti maschi il trattamento per 15 settimane con N-acetilcisteina a dosi orali considerate significativamente superiori alla dose umana raccomandata, non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive generali degli animali.

2. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

2.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido, disodio edetato, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Per le esigenze di una terapia locale mucolitica-antibiotica è consigliabile somministrare separatamente i vari farmaci in quanto, per alcuni antibiotici, esiste incompatibilità al loro uso contemporaneo.

In particolare, a causa del suo radicale -SH, l'N-acetilcisteina può interferire chimicamente con diverse penicilline, tetracicline, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi e amfotericina B, se queste sostanze sono mescolate nella stessa soluzione.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

Una volta aperta la busta interna in alluminio le fiale di Fluimucil devono essere utilizzate entro 7 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Le fiale aperte sono utilizzabili solo se conservate in frigorifero e per un massimo di 24 ore. 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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Busta in alluminio contenente 5 fiale in plastica.

Scatola da 2 buste in alluminio (10 fiale da 3 ml).

6.7. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Poichè l'N-acetilcisteina può reagire chimicamente con certi materiali (es. gomma, ferro, rame), è opportuno usare apparecchi per aerosol in vetro o in plastica. Per gli apparecchi che hanno parti in metallo o gomma è necessario lavare gli apparecchi con acqua immediatamente dopo l'uso.

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZAMBON ITALIA s.r.l.

Via Lillo del Duca, 10 - 20091 Bresso (MI)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola da 10 fiale da 3 ml

AIC n. 020582235

3 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Scatola da 10 fiale da 3 ml

Prima autorizzazione: 18 novembre 2010

Rinnovo: 5 giugno 2013

4 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

...

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUIMUCIL 600 mg compresse effervescenti
FLUIMUCIL 600 mg granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fluimucil 600 mg compresse effervescenti

Ogni compressa contiene:

Principio attivo

N-acetilcisteina mg600

Eccipienti con effetti noti: aspartame, glucosio, sodio

Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale

Ogni bustina contiene:

Principio attivo

N-acetilcisteina mg600

Eccipienti con effetti noti: aspartame, glucosio, lattosio, sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti; granulato per soluzione orale.

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 o una bustina 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.

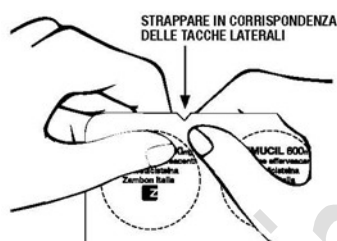
Uropatia da iso e ciclofosfamide

In un tipico ciclo di chemioterapia con iso e ciclofosfamide di 1.200 mg/m² 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 o il contenuto di una bustina in un bicchiere contenente un po' d'acqua mescolando al bisogno con un cucchiaino.

Per facilitare la fuoriuscita della compressa si raccomanda l'apertura a strappo del blister, utilizzando le tacche laterali come indicato in figura.



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 farmaci con un noto effetto gastrolesivo.

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 Flumucil in pazienti con intolleranza all'istamina poiché potrebbero manifestarsi sintomi da ipersensibilità.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

FLUIMUCIL 600 mg granulato per soluzione orale contiene:

- 2025 mg di **sorbitolo** in ogni bustina. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio, non deve essere somministrato questo medicinale. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati;
- **lattosio**. 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;
 - **aspartame**, una fonte di fenilalanina che può essere dannosa nei pazienti affetti da fenilchetonuria. Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi;
 - **glucosio**, i pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Fluimucil 600 mg compresse effervescenti contiene:

- **aspartame**, una fonte di fenilalanina che può essere dannosa nei pazienti affetti da fenilchetonuria. Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi;
- **glucosio**, i pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
- 156,9 mg di **sodio** in ogni compressa, equivalenti a 7,9 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 Fluimucil.

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.

E' 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.

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 Fluimucil 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

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 comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$) e non note (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 comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)	Molto rare ($< 1/10.000$)	Non note
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità		Shock anafilattico, reazione anafilattica / anafilattoidi	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito			
Patologie cardiache	Tachicardia			

Patologie del sistema vascolare			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 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 11,2 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Mucolitici Codice ATC: R05CB01

Antidoti Codice ATC: V03AB23

La N-acetil-L-cisteina (NAC) principio attivo del Fluimucil 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 (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 Fluimucil 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 N-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/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

Compresse effervescenti: Sodio bicarbonato, Acido citrico anidro, Aroma limone (contenente glucosio), Aspartame

Granulato per soluzione orale: Aspartame, Aroma arancia (contenente glucosio e lattosio), Sorbitolo

6.2 Incompatibilità

Si consiglia di non mescolare altri farmaci a Fluimucil.

6.3 Periodo di validità

Compresse effervescenti: 3 anni.

Granulato per soluzione orale: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse effervescenti: nessuna particolare.

Granulato per soluzione orale: conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse effervescenti: blister, alluminio-politene. Scatola da 30 e 60 compresse

Granulato per soluzione orale: bustine in carta-alluminio-politene. Scatola da 20, 30 e 60 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZAMBON ITALIA s.r.l. - Via Lillo del Duca 10 - 20091 Bresso (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fluimucil 600 mg compresse effervescenti – 30 compresse AIC n. 020582209

Fluimucil 600 mg compresse effervescenti – 60 compresse AIC n. 020582262

Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale – 20 bustine AIC n. 020582173

Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale – 30 bustine AIC n. 020582223

Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale – 60 bustine AIC n. 020582274

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Fluimucil 600 mg compresse effervescenti, 30 compresse

Prima autorizzazione: maggio 1985

Rinnovo: 1 giugno 2010

Fluimucil 600 mg compresse effervescenti, 60 compresse

Prima autorizzazione: 13 marzo 2015

Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale, 20 bustine

Prima autorizzazione: giugno 2001

Rinnovo: 1 giugno 2010

Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale, 30 bustine

Prima autorizzazione: gennaio 2008

Rinnovo: 1 giugno 2010

Fluimucil 600 mg granulato per soluzione orale, 60 bustine

Prima autorizzazione: 13 marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO