

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HIDONAC 5 g/25 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone da 25 ml contiene:

Principio attivo

N-Acetilcisteina g 5

Eccipiente con effetto noto: sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1

Indicazioni terapeutiche

Intossicazione accidentale o volontaria da paracetamolo.

4.2

Posologia e modo di

somministrazione

L'N-acetilcisteina deve essere somministrata per infusione intravenosa preferibilmente usando Glucosio 5% come fluido di infusione.

La soluzione di sodio cloruro allo 0.9% può essere usata se il Glucosio 5% non è adatto.

L'intero corso del trattamento con N-acetilcisteina comprende 3 infusioni intravenose consecutive. Le dosi devono essere somministrate in modo sequenziale senza interruzioni tra le infusioni. Il paziente deve ricevere una dose totale di 300 mg/kg peso corporeo per un periodo di 21 ore.

Adulti

Somministrazione

- Pesare il paziente per determinare la fascia di peso corretta.
- Usare la tabella del dosaggio adulti per determinare il volume appropriato di N-acetilcisteina (volume del flacone) da aggiungere al fluido di infusione per ciascuno dei 3 periodi di infusione.

Prima infusione

Aggiungere il volume appropriato dell'iniezione di N-acetilcisteina a 200 mL di fluido per infusione da perfondersi in 1 ora.

Seconda infusione

Aggiungere il volume appropriato dell'iniezione di N-acetilcisteina a 500 mL di fluido per infusione da perfondersi per le successive 4 ore.

Terza infusione

Aggiungere il volume appropriato dell'iniezione di N-acetilcisteina a 1 litro di fluido per infusione da perfondersi per le successive 16 ore.

Quando si calcola il dosaggio per i pazienti obesi, si deve utilizzare un peso limite di 110 kg.

Il dosaggio deve essere calcolato usando il peso attuale del paziente.

Tabella del dosaggio adulti

| Prescrizione di N-acetilcisteina negli adulti (ogni flacone = 200 mg/ml di N-acetilcisteina) | | | Cerchiare il peso, la dose ed il volume appropriati | | | |
|---|--|-----------------------|--|-----------------------|---|-----------------------|
| Regime | Prima Infusione | | Seconda infusione | | Terza infusione | |
| Fluido per infusione | 200 mL di soluzione glucosata 5% o di sodio cloruro 0.9% | | 500 mL di soluzione glucosata 5% o di sodio cloruro 0.9% | | 1000 mL di soluzione glucosata 5% o di sodio cloruro 0.9% | |
| Durata dell'infusione | 1 ora | | 4 ore | | 16 ore | |
| Dose di farmaco | 150 mg/kg di N-acetilcisteina | | 50 mg/kg di N-acetilcisteina | | 100 mg/kg di N-acetilcisteina | |
| Peso del paziente ¹ | Volume del flacone ² | Velocità di infusione | Volume del flacone ² | Velocità di infusione | Volume del flacone ² | Velocità di infusione |
| kg | mL | mL/h | mL | mL/h | mL | mL/h |
| 40-49 | 34 | 234 | 12 | 128 | 23 | 64 |
| 50-59 | 42 | 242 | 14 | 129 | 28 | 64 |
| 60-69 | 49 | 249 | 17 | 129 | 33 | 65 |
| 70-79 | 57 | 257 | 19 | 130 | 38 | 65 |
| 80-89 | 64 | 264 | 22 | 131 | 43 | 65 |
| 90-99 | 72 | 272 | 24 | 131 | 48 | 66 |
| 100-109 | 79 | 279 | 27 | 132 | 53 | 66 |
| >110- dose massima | 83 | 283 | 28 | 132 | 55 | 66 |

¹I calcoli della dose sono basati sul peso nella media di ciascuna fascia. Se il paziente pesa meno di 40 kg usare la tabella del dosaggio pediatrico.

²Il volume del flacone è stato arrotondato al numero intero più vicino.

Bambini

I bambini devono essere trattati con la stessa dose e lo stesso regime degli adulti. Tuttavia, la quantità utilizzata di fluido intravenoso deve essere modificata prendendo in considerazione l'età e il peso, poiché un sovradosaggio di fluido è potenzialmente dannoso.

Le dosi devono essere somministrate in modo sequenziale usando un' appropriata pompa di infusione intravenosa.

Preparazione e somministrazione delle infusioni pediatriche

- Pesare il bambino per determinare la fascia di peso corretta.
- Leggere sulla tabella il volume totale di infusione richiesto per ciascuna dose in accordo al peso del bambino e preparare la soluzione seguendo le indicazione sottostanti.

L'intero corso del trattamento con N-acetilcisteina comprende 3 infusioni intravenose consecutive.

Prima infusione

- Preparare una soluzione 50 mg/mL diluendo ogni 10 mL di Hidonac (200 mg/ml) con 30 mL di glucosio 5% o sodio cloruro 0.9% per raggiungere un volume totale di 40 ml.
- Preparare il volume appropriato per il peso del bambino.
- La dose è infusa per 1 ora alla velocità di infusione riportata nella tabella.

Seconda infusione

- Preparare una soluzione 6.25 mg/mL diluendo ogni 10 mL di Hidonac (200 mg/ml) con 310 mL di glucosio 5% o sodio cloruro 0.9% per raggiungere un volume totale di 320 ml.
- Preparare il volume appropriato per il peso del bambino.
- La dose è infusa in 4 ore alla velocità di infusione riportata nella tabella.

Terza infusione

- Preparare una soluzione 6.25 mg/mL diluendo ogni 10 mL di Hidonac (200 mg/ml) con 310 mL di glucosio 5% o sodio cloruro 0.9% per raggiungere un volume totale di 320 mL.
- Preparare il volume appropriato per il peso del bambino.
- La dose è infusa in 16 ore alla velocità di infusione riportata nella tabella.

Per esempio, per un bambino che pesa 12 kg, la prima infusione dovrebbe essere di 38 mL perfusi alla velocità di 38 mL/h in 1 ora, la seconda infusione dovrebbe essere di 100 mL perfusi alla velocità di 25 mL/h in 4 ore e la terza infusione dovrebbe essere di 208 mL perfusi alla velocità di 13 mL/h in 16 ore.

Tabella del dosaggio pediatrico

| Prescrizione pediatrica di N-acetilcisteina (ogni flacone = 200 mg/ml di N-acetilcisteina) | | | Cerchiare il peso, la dose ed il volume appropriati | | | |
|---|-----------------------|---|---|---|-----------------------|---|
| Regime | Prima Infusione | | Seconda infusione | | Terza infusione | |
| Infusione | 50 mg/ml per 1 ora | | 6.25 mg/ml per 4 ore | | 6.25 mg/ml per 16 ore | |
| Velocità di infusione | 3 mL/kg/h | | 2 mL/kg/h | | 1 mL/kg/h | |
| Peso del paziente ¹ | Velocità di infusione | Volume totale di infusione ² | Velocità di infusione | Volume totale di infusione ² | Velocità di infusione | Volume totale di infusione ² |
| kg | mL/h | mL | mL/h | mL | mL/h | mL |
| 1 | 3 | 3 | 2 | 8 | 1 | 16 |
| 2 | 6 | 6 | 4 | 16 | 2 | 32 |
| 3 | 9 | 9 | 6 | 24 | 3 | 48 |
| 4 | 12 | 12 | 8 | 32 | 4 | 64 |
| 5 | 15 | 15 | 10 | 40 | 5 | 80 |
| 6 | 18 | 18 | 12 | 48 | 6 | 96 |
| 7 | 21 | 21 | 14 | 56 | 7 | 112 |
| 8 | 24 | 24 | 16 | 64 | 8 | 128 |
| 9 | 27 | 27 | 18 | 72 | 9 | 144 |
| 10-14 | 38 | 38 | 25 | 100 | 13 | 208 |
| 15-19 | 53 | 53 | 35 | 140 | 18 | 288 |
| 20-24 | 68 | 68 | 45 | 180 | 23 | 368 |
| 25-29 | 83 | 83 | 55 | 220 | 28 | 448 |
| 30-34 | 98 | 98 | 65 | 260 | 33 | 528 |
| 35-39 | 113 | 113 | 75 | 300 | 38 | 608 |

¹I calcoli della dose sono basati sul peso nella media di ciascuna fascia. Se il paziente pesa più di 40 kg usare la tabella del dosaggio adulti.

²Le cifre sono state arrotondate al numero intero più vicino.

4.3

Controindicazioni

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

4.4

Avvertenze speciali e

precauzioni di impiego

La somministrazione endovenosa impone un'attenta sorveglianza in ambiente ospedaliero.

La comparsa di effetti indesiderati in seguito alla somministrazione di N-acetilcisteina per via endovenosa, è più probabile se il farmaco è somministrato rapidamente o in quantità eccessiva.

Reazioni anafilattiche

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

Il paziente deve essere osservato con attenzione 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 e somministrando un' appropriata terapia di supporto (potrebbero essere necessari farmaci antistaminici e occasionalmente corticosteroidi)

Quando una reazione anafilattoide è sotto controllo, l'infusione può riprendere normalmente 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).

Asma bronchiale

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

I pazienti affetti da asma bronchiale o con precedenti episodi di broncospasmo debbono essere strettamente controllati durante la terapia; se compare broncospasmo è necessario interrompere immediatamente la somministrazione di N-acetilcisteina e ricorrere a terapia sintomatica.

Fluidi e elettroliti

In caso di somministrazione di dosi antidotiche in pazienti con peso corporeo inferiore a 40 Kg vi è un possibile rischio di una eccessiva somministrazione di liquidi con conseguente iponatriemia, convulsioni e morte.

Si raccomanda quindi di seguire attentamente le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

Coagulazione

La somministrazione di N-acetilcisteina ai dosaggi antidotici può prolungare il tempo di protrombina (**riduzione dell'indice protrombinico, aumento dell'INR**), anche se non è chiaro se tale effetto rappresenti un'interferenza di tipo analitico o sia espressione di un'azione biologica della NAC. In ogni caso è necessario valutare con prudenza i fattori della coagulazione in pazienti trattati, specie se ai fini di indicazioni al trapianto di fegato.

Bambini e adolescenti

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il medicinale contiene 748 mg di sodio per flaconcino (32.5 mmoli), equivalente a 37,4% della dose massima raccomandata dell'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Hidonac presenta, aprendo la fiala, un odore sulfureo, che 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

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

Qualora fosse necessaria la contemporanea somministrazione di nitroglicerina e N-acetilcisteina, occorre monitorare i pazienti per la comparsa di ipotensione che può anche essere severa ed avvertirli circa la possibile insorgenza di cefalea.

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.

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.

Tabella delle reazioni avverse

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

| | |
|----------------------------------|--|
| 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 (non possono essere stimati dai 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 dell' N-acetilcisteina deve essere immediatamente interrotta.

Alcuni studi hanno confermato una riduzione dell'aggregazione piastrinica durante l'assunzione dell' 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

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; l' N-acetilcisteina è dializzabile.

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

La N-acetil-L-cisteina (NAC), principio attivo di HIDONAC, è un derivato cisteinico dotato di un gruppo tiolico libero (-SH), nucleofilo, in grado di interagire direttamente con i gruppi elettrofili dei radicali ossidanti.

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.

Grazie alle sue proprietà di precursore del glutatone e di antiossidante, la NAC è utilizzata come substrato alternativo e favorisce la protezione cellulare verso agenti lesivi che, attraverso il progressivo depauperamento di GSH, esprimerebbero integralmente la loro azione citotossica, come nell'intossicazione da paracetamolo, che può condurre ad insufficienza epatica, encefalopatia e morte.

La somministrazione di N-acetilcisteina, incrementando le riserve di glutatone, consente di fronteggiarne l'aumentato fabbisogno e di prevenire il danno epatico. L'efficacia del trattamento antidotico è tanto maggiore quanto più precoce è l'inizio della terapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per somministrazione orale il picco ematico è raggiunto dopo 1 ora e la biodisponibilità risulta inferiore al 10% della dose somministrata a causa dell'elevato effetto di primo passaggio a livello epatico. Il farmaco circola nel sangue principalmente come disolfuro dimero (N,N'-diacetilcisteina) o misto con altri tioli a basso peso molecolare o con le proteine. L'emivita di eliminazione dopo somministrazione ripetuta, sia per os che endovena, è di 5-6 ore. L'eliminazione avviene soprattutto per via urinaria ed il principale metabolita è, in assenza di intossicazione, il solfato inorganico. Tuttavia, nei pazienti intossicati, i derivati della NAC presenti nelle urine dipendono in larga misura dal tossico e dalla sua possibile complessazione con il farmaco.

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 influenza la fertilità o la generale prestazione riproduttiva dell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Si consiglia di non mescolare altri farmaci alla soluzione di HIDONAC.

L'N-acetilcisteina può interagire con gomma e metalli (tra cui ferro, nichel, rame): si raccomanda l'uso di materiale di vetro o plastica.

6.3 Periodo di validità

Validità anni tre.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale, nel confezionamento integro, non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

La soluzione diluita per infusione endovenosa è stabile per 24 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro tipo I con tappo in gomma butile.
Scatola da 1 flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna.

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

A.I.C. : 032268017

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14/5/1997

Data di rinnovo: 26/5/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del