REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ACC 20 mg/ml sirop

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml sirop conține acetilcisteină 20 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut: p-hidroxibenzoat de metil (E 218) benzoat de sodiu, alcool benzilic, propilenglicol și sodiu.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop
Soluție incoloră, limpede, vâscoasă, cu aromă de cireșe

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapie secretolitică a afecţiunilor tractului respirator: laringită, sinuzită acută şi cronică, otită medie. Facilitează tusea.
Tratamentul afecţiunilor acute şi cronice ale tractului respirator însoțite de tulburări ale formării şi transportului mucusului: bronşită acută, bronşită astmatiformă, în acutizările bronho-pneumopatiei cronice, bronşiectazii, mucoviscidoză, astm bronşic.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele recomandate sunt

Vârsta	Doza zilnică totală
Copii cu vârsta între 2 şi 6 ani	5 ml sirop de 2-3 ori pe zi (echivalent cu 200-300 mg acetilcisteină pe zi).
Copii şi adolescenţi cu vârsta între 6-14 ani	10 ml sirop de 2 ori pe zi (echivalent cu 400 mg acetilcisteină pe zi).
Adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 14 ani	10 ml sirop de 2-3 ori pe zi (echivalent cu 400-600 mg acetilcisteină pe zi).

<u>Mod de administrare</u>
ACC sirop se administrează după mese.

10 ml sirop corespund la jumătate de măsură dozatoare sau 2 seringi dozatoare.

Durata administrării
Dacă simptomele dumneavoastră se agravează sau nu se ameliorează după 4-5 zile, vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră.

Vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră dacă aveţi impresia că efectul ACC sirop este prea puternic sau prea slab.

În cazul bronşitei cronice şi al mucoviscidozei tratamentul trebuie continuat pe o perioadă mai lungă de timp pentru a realiza profilaxia infecţiei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la acetilcisteină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Ulcer peptic activ.
- Copiii cu vârsta sub 2 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu astm bronșic trebuie monitorizați îndeaproape în timpul terapiei. Dacă apare bronhospasm utilizarea acetilcisteinei trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

Se recomandă prudență atunci când se utilizează la pacienții cu istoric de ulcere, în special dacă se iau medicamente suplimentare despre care se știe că irită membranele mucoase ale tractului gastro-intestinal.

Utilizarea acetilcisteinei, în special în tratamentul timpuriu, poate duce la fluidificarea și ca urmare la creșterea volumului secrețiilor bronșice. Dacă pacienții nu pot expectora (sau nu expectorează suficient), trebuie luate măsuri adecvate (cum sunt drenarea sau aspirația).

A fost raportată foarte rar apariţia unor reacţii cutanate severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson şi sindromul Lyell în legătură cu administrarea de acetilcisteină. Dacă apar modificări cutanate sau mucoase noi, trebuie să vă adresaţi fără întârziere unui medic şi administrarea acetilcisteinei trebuie întreruptă.

Se recomandă prudență la pacienții cu intoleranță la histamină. Tratamentul cu acetilcisteină pentru perioade mai lungi trebuie evitat la acești pacienți, deoarece acetilcisteina afectează metabolismul histaminei și poate duce la simptome de intoleranță (de exemplu, dureri de cap, secreții nazale, mâncărime).

Copii și adolescenți

Mucoliticele pot duce la blocarea tractului respirator la copiii sub 2 ani, din cauza caracteristicilor tractului respirator și capacității lor limitate de a elimina mucusul prin tuse. Prin urmare, mucolitice nu trebuie utilizate la copii sub 2 ani (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Acest medicament conţine 1,3 mg p-hidroxibenzoat de metil. Poate provoca reacţii alergice chiar întârziate.

Un ml de sirop conține 1,95 mg benzoat de sodiu. Benzoatul de sodiu poate crește riscul de icter (îngălbenirea pielii și a ochilor) în nou-născuți (până la 4 săptămâni).

Un ml sirop conţine 1,78 mmol (41,02 mg) sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienţii cu restricţie de sare.

Acest medicament conține până la 0,1 mg alcool benzilic în fiecare ml. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice. Alcoolul benzilic a fost legat de riscul de reacții adverse severe, inclusiv probleme de respirație (numit „sindrom gasping”) la copiii mici.
Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).Acest medicament conține propilenglicol. Administrarea concomitentă cu oricare alt substrat pentru alcool-dehidrogenază cum ar fi alcoolul etilic poate determina reacții adverse severe la nou-născuți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea asociată de acetilcisteină şi medicamente antitusive poate provoca o congestie secretorie periculoasă datorită inhibării reflexului de tuse, de aceea, o astfel de terapie asociată trebuie să aibă la bază o indicaţie terapeutică precisă.

Rapoartele asupra inactivării antibioticelor (tetraciclină, aminoglicozide, peniciline) de către acetilcisteină sunt bazate numai pe experimentele *in vitro*, în care substanţele relevante au fost combinate direct. Cu toate acestea, din motive de siguranţă, antibioticele cu administrare orală trebuie administrate separat şi la un interval de cel puţin 2 ore. Acest lucru nu se aplică medicamentelor conţinând substanţa activă cefiximă sau loracarbef.

Acetilcisteină / trinitrat de glicerină
Administrarea concomitentă cu acetilcisteină poate avea ca rezultat o intensificare a vasodilatării și inhibarea efectelor agregării plachetare sau a trinitratului de glicerină (nitroglicerină).

Dacă tratamentul concomitent cu trinitrat de glicerină și acetilcisteină este considerat necesar, pacienții trebuie monitorizați pentru posibila apariție a hipotensiunii arteriale, care poate fi gravă și trebuie informați despre posibilitatea apariției durerilor de cap.

Cărbunele activ în doze mari (ca un antidot) poate reduce eficacitatea acetilcisteinei.

Utilizarea concomitentă a acetilcisteinei cu carbamazepina poate duce la niveluri subterapeutice de carbamazepină.

Modificări în determinarea parametrilor de laborator
Acetilcisteina poate afecta determinarea colorimetrică a salicilaților.

În testele de urină, acetilcisteina poate interfera cu valorile cetonelor.

Nu se recomandă dizolvarea formulărilor de acetilcisteină împreună cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
Nu sunt disponibile suficiente date referitoare la utilizarea acetilcisteinei la femeile gravide. Studiile experimentale la animale nu sugerează efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi de asemenea pct. 5.3). Acetilcisteina trebuie utilizată în timpul sarcinii după evaluarea strictă a raportului beneficiu-risc.

Alăptarea
Nu sunt disponibile informații referitoare la excreția în laptele matern. Acetilcisteina trebuie utilizată în timpul alăptării numai după evaluarea strictă a raportului beneficiu-risc.

Fertilitate

Nu sunt disponibile informații despre efectele acetilcisteinei asupra fertilității la oameni. În studiile pe animale nu au fost observate efecte adverse asupra frtilității la dozele terapeutice de acetilcistina (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu se cunosc efectele acetilcisteinei asupra capacității de a conduce automobile și folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele informații privind frecvența:
Foarte frecvente (≥ 1/10),
Frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10),
Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 şi ≤ 1/100),
Rare (≥ 1/10000 şi ≤ 1/1000),
Foarte rare (≤ 1/10000),
Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar
Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate.
Foarte rare: șoc anafilactic, reacții anafilactice/anafilactoide.

Tulburări ale sistemului nervos
Mai puțin frecvente: cefalee.

Tulburări acustice şi vestibulare
Mai puțin frecvente: tinitus.

Tulburări cardiace
Mai puțin frecvente: tahicardie.

Tulburări vasculare
Foarte rare: hemoragie.

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale
Rare: dispnee, bronhospasm.

Tulburări gastrointestinale
Mai puțin frecvente: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, stomatită.
Rare: dispepsie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Mai puțin frecvente: urticarie, erupție cutanată, angioedem, prurit, exantem.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
Mai puțin frecvente: febră.
Cu frecvență necunoscută: edem facial.
Investigații
Mai puțin frecvent: Hipotensiune

În cazuri foarte rare, au fost raportate reacții cutanate severe, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, asociate cu utilizarea temporară a acetilcisteinei. În cele mai multe dintre aceste cazuri raportate, cel puțin un medicament suplimentar care ar fi putut intensifica efectele mucocutanate descrise a fost luat în același timp.

Dacă apar anomalii ale membranei mucoasei, trebuie să se consulte imediat medicul și utilizarea acetilcisteinei trebuie întreruptă.

Scăderea agregării plachetare în prezența acetilcisteinei a fost confirmată de diferite studii. Relevanța clinică nu a fost încă clarificată până în prezent.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-au observat cazuri de supradozaj în cazul administrării formelor orale de acetilcisteină.
Voluntarii au fost trataţi cu acetilcisteină 11,6 g/zi, timp de 3 luni, fără a se observa nicio reacţie adversă. Dozele orale de până la 500 mg acetilcisteină/kg au fost tolerate fără prezenţa oricărui semn de intoxicaţie.

Simptome ale intoxicaţiei
Supradozajul poate determina simptome gastro-intestinale cum sunt greaţa, vărsăturile şi diareea. Nou-născuţii pot prezenta hipersecreţie.

Tratamentul intoxicaţiei
Măsurile terapeutice depind de simptomele prezente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: mucolitice, codul ATC: R05CB01.

Efectul mucolitic
Acetilcisteina este un derivat al aminoacidului, cisteina.
Acţiunea acetilcisteinei este secretolitică şi secretomotorie la nivelul tractului respirator.
Aceasta desface legăturile disulfidice din lanţurile de mucopolizaharide şi are un efect de depolimerizare a lanţurilor ADN (din mucusul purulent). Datorită acestor mecanisme se reduce vâscozitatea mucusului.

Efectul antioxidant
Un mecanism de acţiune alternativ al acetilcisteinei se bazează pe capacitatea grupului reactiv, sulfhidril, de a lega radicalii liberi şi de a-i detoxifia pe această cale.

N-acetilcisteina precum și metaboliții acesteia prezintă efecte favorabile în protecția împotriva radicalilor liberi prin două căi:
-prima este activitatea de captare directă a N-acetilcisteinei; această acțiune ajută la protejarea celulelor împotriva distrugerii cauzate de radicalii liberi (de exemplu N-acetilcisteina asigură protecția împotriva leziunilor țesutului pulmonar)
-cea de-a doua este un efect indirect antioxidant legat de rolul său de precursor al glutationului (furnizând necesarul de cisteină pentru sinteza și înlocuirea GSH). GSH joacă un rol important în

protejarea celulelor de distrugerea oxidativă şi toxicitatea xenobioticelor electrofile şi menţinând homeostazia redox.

Nu în ultimul rând, acetilcisteina contribuie la creşterea sintezei glutationului, ceea ce este important datorită detoxifierii diferiților agenți sau condițiilor grave ale organismului. Acest lucru justifică folosirea sa ca antidot în intoxicaţia acută cu paracetamol.

Efectul antiinflamator/ Ameliorarea efectelor inflamatorii produse de diferite infecții virale
Epuizarea rezervelor de GSH poate fi cauzată în cele mai multe cazuri de stresul oxidativ și inflamație. N-acetilcisteina poate restabili statusul redox al celulelor și influențând astfel sensibiliatea redox a semnalului celulei și căile de transcripție. GSH protejează celulele printr-o reacție de neutralizare (de exemplu reducere) ROS, fiind moleculle cheie de semnalizare care joacă un rol important în progresia bolilor inflamatorii. O serie de publicații confirmă faptul că N-acetilcisteina inhibă acțiunea inflamatorie a factorului nuclear κB (NF-κB) și activitatea altor citochine pro-inflamatorii incluzând interlukina 8 (IL-8), IL-6 și a factorului de necroliză tumorală α (TNF-α).
De asemenea, aceste rezultate susțin efectul benefic al tratamentului cu N-acetilcisteinei, observat în managementul bolii pulmonare cronice obstructive (BPOC).

Efectul aupra încărcăturii bacteriene/ efectul antibacterian
N-acetilcisteina este considerat un medicament care nu face parte din categoria antibioticelor, dar care are proprietăți antibacteriene. S-a constatat faptul că N-acetilcisteina inhibă atât creștere bacteriilor gram-pozitive cât și cea a bacteriilor gram-negative.
A fost efectuat un studiu pentru investigarea influenței N-acetilcisteinei asupra aderenței bacteriane ca un posibil mecanism în spatele efectelor sale clinice. Au fost folosite tulpini de testare foarte aderente de *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* pentru investigarea in vitro asupra aderenței la celulele epiteliale orofaringiale. Au fost efectuate teste de aderență. N-acetilcisteina a avut un efect inhibitor semnificativ asupra aderenței *H. influenzae* în timpul incubației accelerate și pe termen lung.

Efectul asupra biofilmelor bacteriene
Biofilmele bacteriene joacă un rol importanat în infecțiile tractului respitaror superior și inferior incluzând fibroza cistică (FB) și boala pulmonară cronică obstructivă (BPOC). În prezent, se estimează că formarea biofilmului este implicată în cel puțin 60% din toate infecțiile cronice și/sau recurente. S-a putut demonstra prin studii faptul că N-acetilcisteina ar putea reduce formarea biofilmului cu o varietate de bacterii diferite. Biomasa biofilmului a scăzut direct proporțional cu concentrația de N-acetilcisteină.

Efectul protector
Atunci când este administrată profilactic la pacienţii cu bronşită cronică, boală pulmonară cronică obstructivă şi mucoviscidoză, acetilcisteina prezintă un efect protector asupra frecvenţei şi severităţii creşterii bacteriene
.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția
După administrarea orală acetilcisteina este rapid şi aproximativ complet absorbită. Aceasta este metabolizată la nivelul peretelui hepatic și intestinal în metaboliți inactivi din punct de vedere farmacologic, cisteină precum şi în diacetilcistină, cistină şi alte disulfide mixte. Datorită unui efect pronunțat de prim pasaj, biodisponibilitatea acetilcisteinei administrate oral este foarte scăzută (aproximativ 10%). La om, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1-3 ore. Legarea acetilcisteinei de proteine a fost estimată la aproximativ 50%.

Timpul de înjumătățire plasmatică al acetilcisteinei este de aproximativ 1 oră și este determinat în primul rând de biotransformarea hepatică rapidă. Prin urmare, insuficiența hepatică va duce la prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică până la 8 ore. Timpul mediu de înjumătățire

plasmatică prin eliminare după administrarea orală este de 6,25 ore. Eliminarea renală poate reprezenta până la 30% din clearance-ul total al corpului.

Distribuția
Din cauza efectului său semnificativ de prim pasaj hepatic, biodisponibilitatea acetilcisteinei administrate oral este de doar aproximativ 10%. La oameni, concentrația plasmatică maximă este atinsă după 1 până la 3 ore, atunci când concentrația plasmatică a metabolitului activ, cisteină, este de aproximativ 2 µg/ml. Acetilcisteina se leagă de proteinele plasmatice în proporție 50%. Distribuția este ridicată la nivelul plămânilor (48%).

Metabolizare
După administrarea orală, medicamentul este supus unei metabolizări extensive la primul pasaj hepatic, la nivelul peretelui intestinal și ficatului. Acetilcisteina și metaboliții acesteia se găsesc în organism sub trei forme diferite: în formă parțial liberă, parțial legată de proteine prin legături disulfidice labilizate și parțial ca aminoacid cisteină încorporată. S-a demonstrat faptul că metabolizarea constă preponderent în deacetilare, considerat factorul major care determină biodisponibilitatea orală scăzută de aproximativ 10 % din medicamentul în sine, din N-acetilcisteina liberă în plasmă și alte fluide ale corpului, cum ar fi lavajul bronhoalveolar.
La om, concentrațiile circulatorii crescute de GSH sunt considerate a avea efect protector și, probabil, rezultă din efluxul stimulat din ficat și din GSH extrahepatice.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ o oră, datorat în principal biotransformării rapide de la nivel hepatic. Prin urmare, în cazul insuficienței hepatice, timpul de înjumătățire plasmatică poate ajunge până la 8 ore.

Eliminare
Mai mult de 1/3 din acetilcisteina administrată oral se excretă pe cale renală, sub forma unor metaboliţi inactivi (sulfaţi anorganici, diacetilcisteina).

Conform studiilor farmacocinetice volumul de distribuție este de 0,47 l/kg (în total) sau 0,59 l/kg (redus) după administrarea intravenoasă. Clearance-ul plasmatic a fost de 0,11 l/oră/kg (în total) și 0,84 l/oră/kg (redus), cu un timp de înjumătățire plasmatic la eliminare de 1,95 ore (5,58 ore (redus)).

După administrarea orală N-acetilcisteina redusă are un timp de înjumătățire de 6,25 ore.

Acetilcisteina traversează placenta la şobolani, fiind detectată în lichidul amniotic.
După administrarea orală a 100 mg/kgcorp acetilcisteină, după 0,5, 1, 2 şi 8 ore, concentraţia metabolitului L-cisteină este mai mare la nivelul placentei şi al fătului comparativ cu concentraţia plasmatică maternă.

Nu au fost efectuate studii pentru acetilcisteină privind traversarea placentei și excretarea în laptele matern, precum și efectele induse fătului sau copilului.

Nu au fost efectuate studii pentru acetilcisteină cu privire la traversarea barierei hemato-encefalice la om.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doza unică
Vezi pct. 4.9 „Supradozajul”

Toxicitate cronică
Studiile efectuate la animale diferite (şobolan, câine), cu o durată de până la 1 an, nu au evidenţiat modificări patologice.

Potenţial tumorigen şi mutagenic

Pe baza rezultatelor sudiilor de genotoxicitate *in vivo* și *in vitro*, acetilcisteina un poate fi considerată ca fiind genotoxică.

Nu s-au efectuat studii pentru a examina potențialul carcinogen al acetilcisteinei.

Toxicitate asupra reproducerii

Studiile privind reproducerea la șobolani și iepuri nu au evidențiat afectarea fertilității feminine, efecte embriotoxice/fetotoxice sau efecte teratogene la doze de acetilcisteină care nu sunt materno-toxice. Tratamentul șobolanilor masculi cu acetilcisteină în doze relevante din punct de vedere terapeutic nu a avut un impact negativ asupra fertilității.
Studiile de toxicitate perinatală și postnatală au dat rezultate negative.
La șobolani, N acetilcisteina traversează bariera placentară și a fost detectată în lichidul amniotic. Concentrația metabolitului L cisteină este mai mare decât concentrația plasmatică maternă în placentă și făt timp de până la 8 ore după administrarea orală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză sodică,
P-hidroxibenzoat de metil (E 218),
Benzoat de sodiu (E 211),
Edetat de sodiu,
Soluţie de hidroxid de sodiu,
Zaharină sodică,
Apă purificată,
Aromă de cireşe.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
După deschiderea flaconului: 15 zile la temperaturi sub 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Fără cerințe speciale.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună (tip III) de 110 ml închis cu un capac de PP, prevăzut cu sistem de siguranță din PPJD a 100 ml sirop, seringă din PP a 5 ml cu gradații de 0,1 ml și o măsură dozatoare din PP cu gradații de 2,5 ml, 5 ml și 10 ml.
Cutie cu un flacon din sticlă brună (tip III) de 230 ml închis cu un capac de PP, prevăzut cu sistem de siguranță din PPJD a 200 ml sirop, seringă din PP a 5 ml cu gradații de 0,1 ml și măsură dozatoare din PP cu gradații de 2,5 ml, 5 ml și 10 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11939/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025