

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acetilcisteină Zentiva 600 mg comprimate efervescente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat efervescent conține acetilcisteină 600 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat efervescent.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acetilcisteină Zentiva este indicat pentru fluidizarea mucusului și pentru a facilita expectorația în bronșitele induse de răceală, la adulți și adolescenți cu vârsta peste 14 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 14 ani

1 comprimat o dată pe zi (de preferat seara).

Acetilcisteină Zentiva nu trebuie luat mai mult de 5 zile.

Mod de administrare

Se dizolvă comprimatul într-un pahar cu apă. După preparare, soluția obținută trebuie consumată în decurs de câteva minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Din cauza cantității mari de substanță activă, Acetilcisteină Zentiva nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 14 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu astm bronșic trebuie monitorizați continuu în timpul tratamentului. În caz de apariție a bronhospasmului, tratamentul cu acetilcisteină trebuie oprit imediat și aplicate măsurile terapeutice corespunzătoare.

Medicamentul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu ulcer gastroduodenal sau cu antecedente de ulcer gastroduodenal, în special în cazul administrării concomitente cu alte medicamente care au un efect cunoscut în ceea ce privește iritarea mucoasei gastrice.

A fost raportată foarte rar apariția reacțiilor cutanate severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell, ca fiind corelate temporar cu administrarea de acetilcisteină. Ca urmare, dacă modificările cutanate și ale mucoaselor apar pentru prima dată, trebuie solicitat imediat consult medical și administrarea de acetilcisteină trebuie oprită. Vezi și punctul 4.8.

Se recomandă precauție la pacienții cu intoleranță la histamină. Tratamentul pe termen lung trebuie evitat la acești pacienți, deoarece Acetilcisteină Zentiva are un efect asupra metabolismului histaminei și poate duce la simptome de intoleranță (de exemplu cefalee, rinoree, prurit).

Este posibilă identificarea unui miros de sulf, care nu indică modificări ale medicamentului, acesta apărând datorită proprietăților specifice ale substanței active.

Administrarea acetilcisteinei, mai ales la începutul tratamentului, poate fluidiza secrețiile bronșice și crește volumul acestora. Dacă pacientul este incapabil să expectoreze eficient trebuie instituite proceduri de drenaj postural și bronhoaspirație, pentru a evita retenția secrețiilor.

Acetilcisteina poate afecta metabolismul histaminei. De aceea, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează Acetilcisteină Zentiva la pacienții cu intoleranță la histamină, deoarece pot apărea simptome de hipersensibilitate.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 194 mg per comprimat, echivalent cu 10% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, care corespunde la 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

Medicamentele antitusive nu trebuie administrate concomitent cu agenți mucolitici, cum este acetilcisteina, întrucât reducerea reflexului de tuse poate duce la acumularea secrețiilor bronșice.

Cărbunele activat poate reduce efectul acetilcisteinei.

Amestecarea soluției de Acetilcisteină Zentiva cu alte medicamente nu este recomandată.

Informațiile disponibile cu privire la interacțiunea acetilcisteină – antibiotic sunt bazate pe studiile efectuate *in vitro*, în cadrul cărora aceste două substanțe au fost amestecate, fiind demonstrată o activitate scăzută a antibioticului. Totuși, din motive de siguranță, administrarea orală a antibioticelor trebuie efectuată separat, cu un interval de 2 ore după utilizarea de acetilcisteină, cu excepția terapiei cu loracarbef.

S-a evidențiat că administrarea concomitentă de nitroglicerină și acetilcisteină determină hipotensiune arterială semnificativă și duce la dilatarea arterei temporale, cu posibilitatea apariției cefaleei.

Dacă este necesară terapia concomitentă cu nitroglicerină și acetilcisteină, pacienții trebuie monitorizați și avertizați de apariția hipotensiunii arteriale, care poate fi severă și însoțită de cefalee.

Interacțiuni cu analizele de laborator

Acetilcisteina poate interfera cu metodele de analiză colorimetrică pentru măsurarea concentrațiilor de salicilați.

Acetilcisteina poate interfera cu testele urinare pentru determinarea cetonelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea acetilcisteinei la gravide. Studiile efectuate la animale nu au demonstrat efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

În măsura în care este posibil, utilizarea în timpul sarcinii trebuie evitată și poate fi efectuată doar după evaluarea strictă a raportului risc-beneficiu.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date referitoare la excreția acetilcisteinei sau a metaboliților acesteia în laptele matern.

Riscul pentru copilul alăptat nu poate fi exclus. Utilizarea în timpul alăptării trebuie efectuată doar după evaluarea strictă a raportului risc-beneficiu.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul acetilcisteinei asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au indicat efecte nocive asupra fertilității la dozele terapeutice de acetilcisteină (vezi pct. 5.3).

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

Acetilcisteina nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente evenimente adverse asociate cu administrarea orală a acetilcisteinei sunt de natură gastrointestinală. Au fost raportate mai puțin frecvent reacții de hipersensibilitate, incluzând șoc anafilactic, reacții anafilactice/anafilactoide, bronhospasm, angioedem, urticarie și prurit.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos reacțiile adverse raportate sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele existente)).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate		Șoc anafilactic, reacții anafilactice/anafilactoide	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus			
Tulburări cardiace	Tahicardie			
Tulburări vasculare			Hemoragii	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm, dispnee		Obstrucție bronșică
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături, diaree, stomatită, durere abdominală, greață	Dispepsie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie, erupții cutanate tranzitorii angioedem, prurit			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră			Edem facial

Investigații diagnostice	Scăderea tensiunii arteriale			
--------------------------	------------------------------	--	--	--

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cazuri foarte rare s-a raportat apariția unor reacții cutanate severe, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell, asociate temporal cu utilizarea de acetilcisteină.

Cu toate că, în majoritatea acestor cazuri, a fost raportată administrarea în același timp a cel puțin unui alt medicament suspectat, cel mai probabil implicat în declanșarea sindromului mucocutanat raportat, dacă apar schimbări la nivelul pielii sau mucoasei trebuie solicitat imediat consultul unui medic și trebuie întreruptă imediat administrarea acetilcisteinei.

Unele studii au confirmat reducerea agregării plachetare în cursul administrării de acetilcisteină. Semnificația clinică a acestui fapt nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Până în prezent nu au fost raportate cazuri de supradozaj în cazul administrării orale de acetilcisteină.

Voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat doza de 11,6 g acetilcisteină pe zi, timp de trei luni nu au prezentat reacții adverse grave. Dozele de până la 500 mg acetilcisteină/kg corp administrate oral au fost bine tolerate, fără simptome de intoxicație.

Simptome

În caz de supradozaj pot să apară manifestări gastro-intestinale, cum sunt greață, vărsături și diaree.

Tratament

Nu există un antidot specific, iar tratamentul supradozajului este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: mucolitice, codul ATC: R05CB01

Acetilcisteina, substanța activă din Acetilcisteină Zentiva, exercită o acțiune muco-fluidifiantă intensă la nivelul mucusului și secrețiilor mucopurulente, prin depolimerizarea complexelor mucoproteice și a acizilor nucleici ce cresc vâscozitatea componentei vitroase și purulente a sputei și a altor secreții.

În plus, acetilcisteina exercită o acțiune antioxidantă directă, având în componență o grupare liberă tiol nucleofilă (-SH), capabilă de interacțiune directă cu grupurile electrofile ale radicalilor oxidanți. Este de interes special descoperirea recentă cu privire la faptul că acetilcisteina protejează α 1-antitripsina, o enzimă care inhibă elastaza, de inactivarea de către acidul hipocloric (HOCl), un agent oxidant puternic produs de către enzima mieloperoxidază a fagocitelor activate. Datorită structurii moleculare, acetilcisteina poate cu ușurință să traverseze membrana celulară. În interiorul celulelor, acetilcisteina este dezacetilată la L-cisteină, un aminoacid indispensabil sintezei glutationului (GSH).

GSH este un tripeptid înalt reactiv, răspândit în proporție mare în diferite țesuturi ale organismelor animale, esențial pentru menținerea capacității funcționale și integrității morfologice a celulei. Este cel

mai important mecanism de apărare intracelular împotriva radicalilor liberi oxidanți, de proveniență atât exogenă cât și endogenă, precum și împotriva a numeroase substanțe citotoxice. Aceste acțiuni fac ca Acetilcisteină Zentiva să fie foarte adecvat pentru tratamentul afecțiunilor acute și cronice ale sistemului respirator, caracterizate prin mucus dens, vâscos și secreții mucopurulente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, acetilcisteina este absorbită rapid și aproape complet și metabolizată la nivel hepatic în cisteină, metabolitul activ farmacologic, precum și la diacetilcisteină, cistină, și alte disulfide mixte. Din cauza efectului de prim pasaj, biodisponibilitatea acetilcisteinei administrată oral, este foarte scăzută (aproximativ 10%). La om, concentrația plasmatică maximă se atinge după 1-3 ore, cu o concentrație plasmatică maximă a metabolitului cisteină de aproximativ 2 μmol/l. Legarea de proteinele plasmatică a acetilcisteinei a fost de aproximativ 50%.

În organism, acetilcisteina și metaboliții săi apar sub 3 forme: forma liberă, forma legată de proteinele plasmatică prin legături disulfidice labile și sub forma încorporată în aminoacizi. Acetilcisteina se excretă aproape exclusiv pe cale renală, sub forma unor metaboliți inactivi (sulfați anorganici, diacetilcisteină). Timpul de înjumătățire plasmatică a acetilcisteinei este de aproximativ 1 oră și este determinat în principal de metabolizarea hepatică rapidă. De aceea, disfuncția hepatică duce la un timp de înjumătățire prelungit, de până la 8 ore.

Studiile farmacocinetice cu administrarea intravenoasă a acetilcisteinei au arătat un volum de distribuție de 0,47 l/kg (total) sau 0,59 l/kg (reduc) și clearance-ul plasmatic a fost determinat a fi 0,11 l/oră/kg (total) și, respectiv, 0,84 l/oră/kg (reduc). Timpul de înjumătățire prin eliminare după administrarea intravenoasă este de 30-40 minute, în timp ce excreția urmează o cinetică în trei faze (alfa, beta și faza terminală gamma).

Acetilcisteina traversează placentă și este detectată în sângele de la nivelul cordonului ombilical. Nu sunt disponibile informații referitoare la excreția în laptele matern.

Nu sunt disponibile informații referitoare la comportamentul acetilcisteinei la nivelul barierei hematoencefalice în cazul administrării la om.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută în studiile la animale este redusă.

Studiile de toxicitate cronică, efectuate la șobolan și câine, cu o durată de până la un an nu au arătat nicio modificare patologică.

Pe baza studiilor cu privire la genotoxicitate efectuate *in vitro* și *in vivo*, acetilcisteina poate fi considerată a fi non-genotoxică .

Nu s-au realizat studii referitoare la potențialul tumorigen al acetilcisteinei.

În cazul administrării de doze non-maternotoxice, studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere realizate la șobolani și la iepuri nu au demonstrat afectare a fertilității masculilor și femelelor, toxicitate embrio- fetală sau efecte teratogene. Studiile efectuate nu au identificat toxicitate perinatală și postnatală.

Acetilcisteina traversează placentă la șobolan și a fost detectată în lichidul amniotic. Concentrația metabolitului L-cisteină la nivelul placentei și fătului este superioară concentrației plasmatică materne, timp de până la 8 ore după administrarea orală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric
Maltodextrină
Hidrogenocarbonat de sodiu
Aromă de portocale
Leucină
Zaharină sodică.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra tubul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tub din polipropilenă, închis cu un dop din polietilenă, prevăzut cu desicant (silicagel).
Ambalaj cu 10 comprimate sau 20 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14066/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021