1. NOMBRE DEL PRODUCTO (DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL) CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.

ACETILCISTEINA 200 mg
GRÁNULOS PARA SOLUCIÓN ORAL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:
Acetilcisteína……..200 mg
Excipientes c.s.

Este medicamento contiene:
Colorante tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.
Aspartamo: No administrar en pacientes con Fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina, que puede causar toxicidad.

Colorante tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.
Aspartamo: No administrar en pacientes con Fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina, que puede causar toxicidad.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 Indicaciones terapéuticas

Reducción de la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión, en procesos catarrales y gripales, para adultos y adolescentes a partir de 12 años.

3.2 Dosis y Vía de administración
Vía de Administración: Oral

Adultos y niños mayores de 12 años:
200 mg de acetilcisteína cada 8 horas, o bien 600 mg en 1 sola toma. No superar la dosis de 600 mg al día.

Niños menores de 12 años:
Los niños menores de 12 años no pueden tomar este medicamento. Hay otras presentaciones más adecuadas para esta población.

Modo de administración:
Por vía oral. Administrar preferiblemente mañana, mediodía y noche.

Disolver el contenido de 1 sobre en medio vaso de agua a temperatura ambiente. Mezclar y tomar inmediatamente.
Se recomienda beber abundante cantidad de líquido durante el día.
Este medicamento se puede tomar con o sin comida. La toma concomitante del medicamento con comida no afecta a la eficacia del mismo.

Si el paciente no mejora o empeora después de 5 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

3.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección6.1.
- No administrar a niños menores de 2 años.

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los agentes mucolíticos pueden inducir obstrucción respiratoria en niños menores de 2 años. Debido a las características fisiológicas de las vías respiratorias en este grupo de edad, la capacidad de expectoración puede verse limitada. Por consiguiente, los agentes mucolíticos no se deben utilizar en niños menores de 2 años (ver 3.3 Contraindicaciones).

Se recomienda precaución en la utilización del producto en pacientes con úlcera péptica o antecedentes de úlcera péptica, en especial en caso de administración concomitante con otros medicamentos con efecto conocido de irritación de la mucosa gástrica. Si se observa la aparición de molestias gástricas, se debe reevaluar la situación clínica.

Se evaluará la administración del medicamento en pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave, ya que puede aumentar la obstrucción de las vías respiratorias o inducir broncoespasmo, especialmente si se administra por vía inhalatoria.

Si se produjera broncoespasmo se interrumpirá la administración de acetilcisteína y se instaurará el tratamiento adecuado.

La administración de acetilcisteína, principalmente al inicio del tratamiento, podría fluidificar la secreción bronquial y dar lugar a un aumento de la expectoración. Si el paciente no es capaz de expectorar de forma efectiva, debe llevarse a cabo un drenaje postural y broncoaspiración.

Acetilcisteína puede afectar el metabolismo histamínico de forma moderada, por consiguiente se debe administrar con precaución en el tratamiento de larga duración en pacientes con intolerancia histamínica, puesto que se pueden producir síntomas de intolerancia (cefalea, rinitis vasomotora, prurito).

La eventual presencia de un leve olor sulfúreo no indica la alteración del preparado, sino que es propia del principio activo.

Si después de 5 días no se presenta mejoría o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

<u>Información sobre excipientes</u>
Acetilcisteína 200 mg puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Acetilcisteína 200 mg contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antitusivos. Dado que los antitusivos provocan la inhibición del reflejo de la tos, no se recomienda la

administración de acetilcisteína con estos fármacos o con sustancias inhibidoras de las secreciones bronquiales (anticolinérgicos, antihistamínicos….), ya que se puede dificultar la eliminación de las secreciones.

Sales de metales. Debido a su posible efecto quelante, debe tenerse en cuenta que la acetilcisteína puede reducir la biodisponibilidad de las sales de algunos metales como el oro, calcio, hierro. En este caso se recomienda espaciar las tomas al menos 2 horas.

No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína de forma concomitante con otros medicamentos.

Antibióticos. Si se administra acetilcisteína junto con antibióticos como amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas, pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas al menos un intervalo de 2 horas. Esto no se refiere a loracarbef.

Se ha demostrado que la administración simultánea de nitroglicerina y acetilcisteína produce una hipotensión significativa e incremento de la dilatación de la arteria temporal. Si es necesario la terapia conjunta de nitroglicerina y acetilcisteína, los pacientes deben ser controlados por la aparición de hipotensión, que puede ser grave, y advertir a los pacientes sobre la posibilidad de cefaleas.

El uso concomitante de acetilcisteína y carbamazepina puede dar lugar a niveles subterapéuticos de carbamazepina.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interferencias con pruebas analíticas
La acetilcisteína puede interferir con el método de valoración colorimétrica para la determinación de salicilatos.
La acetilcisteína puede interferir con el ensayo de cetonas en orina.

3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los datos clínicos relativos al uso de acetilcisteína en mujeres embarazadas, son limitados. Los estudios en animales no han mostrado efectos directos o indirectos indicativos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).
Como medida de precaución es preferible evitar el uso de Acetilcisteína durante el embarazo.
Antes de utilizar el medicamento en el embarazo se debe realizar una valoración de los riesgos frente a los beneficios potenciales. Se recomienda la administración de acetilcisteína bajo supervisión médica durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si acetilcisteína o sus metabolitos se excretan en la leche
materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante.
Se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir o abstenerse del tratamiento con Acetilcisteína, tras considerar el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento

para la madre.
Se recomienda su administración bajo supervisión médica durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el potencial efecto de la acetilcisteína sobre la fertilidad Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad en humanos a las dosis recomendadas (ver sección 5.3).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la administración oral de acetilcisteína son de naturaleza gastrointestinal. Con menor frecuencia se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluido shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, angioedema, erupción cutánea y prurito.
La siguiente tabla expone las reacciones adversas según clasificación de órganos del sistema y frecuencia.

Las categorías de frecuencia que se exponen se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10000 a < 1/1000)
Muy raras (≥ 1/10000),
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En la siguiente tabla las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	**Reacciones adversas**			
	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 a <1/1.000)	**Muy raras** (<1/10.000)	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/ anafilactoide	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia		

Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus			
Trastornos cardiacos	Taquicardia			
Trastornos vasculares			Hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, disnea		

Clasificación de órganos del sistema	**Reacciones adversas**			
	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 a <1/1.000)	**Muy raras** (<1/10.000)	**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, náuseas	Dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción cutánea, angioedema, prurito			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia			Edema facial
Exploraciones complementarias	Hipotensión			

En casos muy raros, se ha descrito la aparición de reacciones cutáneas graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell en conexión temporal con la administración de acetilcisteína. En la mayoría de los casos se pudo identificar también al menos otro fármaco sospechoso de desencadenar el síndrome mucocutáneo.

En caso de producirse cualquier alteración en la piel o membranas mucosas, debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetilcisteína y solicitar asistencia médica.

Varios estudios han confirmado una reducción en la agregación plaquetaria en presencia de acetilcisteína, aunque aún no está confirmada la significación clínica de dicho efecto.

3.9 Sobredosis y Tratamiento

En caso de ingestión masiva, se puede producir una intensificación de los efectos adversos, fundamentalmente de tipo gastrointestinal como náuseas, vómitos y diarrea.

No existe antídoto específico para acetilcisteína por lo que se recomienda aplicar tratamiento sintomático. Se mantendrán las vías respiratorias libres de secreciones, recostando al paciente y practicando aspiración bronquial. Si se estima necesario, se realizará un lavado gástrico (si no han transcurrido más de 30 minutos después de la ingestión).

Voluntarios sanos recibieron 11,2 g acetilcisteína al día durante tres meses, sin efectos adversos graves.

Dosis orales de hasta 500 mg de acetilcisteína / kg peso corporal fueron toleradas sin ningún síntoma de intoxicación.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Mucolíticos. Código ATC: R05CB01. Acetilcisteína

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
La acetilcisteína es un agente mucolítico que disminuye la viscosidad de las secreciones mucosas, fluidificando el moco sin aumentar su volumen, a la vez que activa el epitelio ciliado, con lo que favorece la expectoración y la normalización de la función mucociliar.

Su efecto mucolítico se explica por la despolimerización de los complejos mucoproteico y ácidos nucleicos, que aumentan la viscosidad al componente vítreo y purulento del esputo y otras secreciones, efecto que lleva a cabo su grupo sulfhidrilo libre, que actúa directamente sobre las mucoproteínas rompiendo los puentes disulfuro y disminuyendo la viscosidad del moco.
La acetilcisteína también ejerce una acción antioxidante directa a través del mismo grupo sulfhidrilo libre (- SH), que actúa directamente sobre los grupos electrofílicos de los radicales oxidantes.

Otras propiedades adicionales son la reducción de la hiperplasia inducida de células mucosas y el aumento de la producción de surfactante por estimulación de los neumocitos tipo II.

La acetilcisteína protege a la α1-antitripsina, una enzima inhibidor de la elastasa, de la inactivación por el ácido hipocloroso (HOCl), un potente agente oxidante producido por la enzima mieloperoxidasa de los fagocitos activados.

Además, su estructura molecular permite a la acetilcisteína atravesar fácilmente las membranas celulares. En el interior de la célula, la acetilcisteína es desacetilada, produciendo así L-cisteína, aminoácido indispensable para la síntesis del glutation (GSH). La acetilcisteína ejerce además un efecto antioxidante indirecto a través de su papel como precursor GSH. El GSH es un tripéptido extremamente reactivo que se encuentra difundido en los diversos tejidos de los organismos animales y es esencial para mantener la capacidad funcional y la integridad de la morfología celular. De hecho, es el mecanismo más importante de defensa intracelular contra los radicales oxidantes, tanto exógenos como endógenos, y contra diversas substancias citotóxicas, incluido el paracetamol.

La acetilcisteína ejerce su papel de importancia fundamental en el mantenimiento de los niveles apropiados de GSH, contribuyendo así a la protección celular. Por lo tanto, la acetilcisteína representa un antídoto específico para la intoxicación por paracetamol.

Eficacia clínica y seguridad

El efecto mucolítico de la acetilcisteína ha sido demostrado clínicamente en varios ensayos clínicos controlados por placebo.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La acetilcisteína se absorbe completamente tras administración oral. Debido a una metabolización en la pared intestinal y al efecto de primer paso hepático, la biodisponibilidad de acetilcisteína por vía oral es escasa (aprox. 10%). En pacientes con diversas enfermedades respiratorias o cardíacas, la concentración máxima plasmática se obtiene entre dos y tres horas tras su administración, y los niveles permanecen altos durante un periodo de 24 h.

Distribución

La acetilcisteína se distribuye en la forma no metabolizada (20%) y metabolizada (activa) (80%), y puede encontrarse principalmente en el hígado, riñones, pulmones y secreciones bronquiales.

El volumen de distribución de la acetilcisteína varía de 0,33 a 0,47 l/kg. La fijación a proteínas plasmáticas es escasa, aproximadamente del 50% a las 4 horas de la dosis y disminuye hasta el 20% a las 12 h.

Biotransformación

La acetilcisteína sufre un extenso metabolismo rápido en la pared intestinal e hígado tras su administración oral. El compuesto que resulta, cisteína, es considerado un metabolito activo. Después de esta etapa de transformación, la acetilcisteína y la cisteína comparten la misma ruta metabólica.

Eliminación

El aclaramiento renal puede alcanzar alrededor del 30% del aclaramiento corporal total. La semivida terminal de la acetilcisteína total tras la administración oral es de 6,25 (4,59 – 10,6) h.

Linealidad / no linealidad

La farmacocinética de la acetilcisteína es proporcional a la dosis administrada en el rango de dosis entre 200-3200 mg/m^2 para AUC y Cmax.

4.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Aspartamo
Sabor Naranja
Ácido Cítrico
Colorante Amarillo Nº6
Colorante Amarillo Nº5

5.2 Incompatibilidades

La acetilcisteína reacciona con ciertos metales, especialmente con hierro, níquel y cobre, así como con el caucho. Se debe evitar el contacto con materiales que los contengan.

Si se mezclan soluciones de acetilcisteína con antibióticos como amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas, pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas al menos un intervalo de 2 horas.

No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína de forma concomitante con otros medicamentos. Venta bajo receta médica.

5.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No aplica.

6. FABRICANTE:

SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Colombia

7. REFERENCIA

AEMPS 07/2018
ZAMBON S.A.U.

8. REVISIÓN LOCAL

Versión 2
Abril/2019