

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FLUIMUCIL 20 mg/ml pediatric, soluție orală

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un flacon a 100 ml conține 2 g acetilcisteină.

Excipient cu efect cunoscut: parahidroxibenzoat de metil (E 218) 0,100 g/100 ml.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție orală

Soluție limpede sau slab opalescentă, incoloră, cu miros caracteristic de zmeură.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Acest medicament este indicat în tratamentul afecțiunilor respiratorii caracterizate de hipersecreții dense și vâscoase: bronșite acute, bronșite cronice și acutizările acestora, emfizemul pulmonar, mucoviscidoză, bronșiectazii.

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

*Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani:* o măsură dozatoare (10 ml), de 3 ori pe zi, echivalent cu 600 mg acetilcisteină pe zi;

*Copii și adolescenți cu vârsta între 6 - 12 ani:* o măsură dozatoare (10 ml), de 2-3 ori pe zi, echivalent cu 400 - 600 mg acetilcisteină pe zi;

*Copii cu vârsta între 2 - 6 ani:* o măsură dozatoare (10 ml) de 2 ori pe zi echivalent cu 400 mg acetilcisteină pe zi;

Durata tratamentului trebuie să fie de 5-10 zile, pentru boala acută în timp ce pentru boala cronică tratamentul poate fi conform opiniei medicale prelungit la câteva luni.

*Copii cu vârsta mai mică de 2 ani*

Nu se recomandă utilizarea la această categorie de vârstă.

### Modul de administrare

Nu au fost raportate interacțiuni la administrarea împreună cu alimente; nu există indicații privind administrarea produsului înainte sau după mese.

Agitați flaconul înainte de deschidere.

După deschiderea flaconului produsul poate fi utilizat cel mult timp de 15 zile.

### **4.3 Contraindicații**

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

Copii cu vârsta sub 2 ani.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Agenții mucolitici pot induce obstrucția căilor respiratorii la copii sub 2 ani.

Datorită caracteristicilor fiziologice ale căilor respiratorii la această grupă de vârstă abilitatea de a expectora poate fi limitată. De aceea agenții mucolitici nu trebuie utilizați la copii sub 2 ani (vezi punctul 4.3 Contraindicații).

Se administrează cu prudență în cazul utilizării produsului la pacienții cu ulcer peptic sau cu antecedente de ulcer peptic în special în cazul administrării concomitente cu alte medicamente care au un efect cunoscut în ceea ce privește iritarea mucoasei gastrice.

Pacienții care suferă de astm bronșic trebuie atent monitorizați pe perioada administrării tratamentului. Dacă apare bronhospasmul acetilcisteina trebuie întreruptă imediat și aplicate măsurile terapeutice corespunzătoare.

Administrarea acetilcisteinei, mai ales la începutul tratamentului, poate fluidifica și crește volumul secrețiilor bronșice. Dacă pacientul este incapabil să expectoreze trebuie făcut drenaj postural și bronhoaspirație.

Acetilcisteina poate afecta ușor metabolismul histaminei, de aceea trebuie utilizată cu precauție atunci când se administrează pe termen lung la pacienții cu intoleranță la histamină deoarece pot apărea simptome de intoleranță (dureri de cap, rinite vasomotorii, prurit).

Mirosul ușor de sulf nu indică alterarea produsului, el apare datorită naturii specifice a ingredientului activ.

Fluimucil 20 mg/ml pediatric conține 16,6 mg sodiu pe doză. Trebuie luat în considerație de pacienții cu dietă de sodiu controlată.

Acest medicament conține 36,72 mg sodiu în fiecare 10 ml, echivalent cu 1,83% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Fluimucil 20 mg/ml pediatric conține parahidroxibenzoat de metil care poate cauza reacții alergice (chiar întârziate).

Acest medicament conține 15 mg benzoat de sodiu în fiecare 10 ml.

Benzoatul de sodiu poate crește riscul de producere a icterului (îngălbenire a pielii și a albului ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni).

### **Fluimucil 20 mg/ml conține aromă de zmeură (conține propilenglicol și alcool etilic):**

Acest produs conține 23,4 mg propilenglicol în fiecare 10 ml.

Dacă copilul dumneavoastră are mai puțin de 4 săptămâni, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament, în special dacă copilului i se administrează alte medicamente care conțin propilen glicol sau alcool.

Acest medicament conține 3,85 mg alcool etilic (etanol) în fiecare 100 ml (0,04% g/v). Cantitatea în doza de medicament este echivalentă cu mai puțin de 1 ml de bere sau 1 ml de vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte vizibile.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Interacțiuni medicament-medicament*

Medicamentele antitusive nu trebuie administrate concomitent cu agenții mucolitici, ca de exemplu acetilcisteina, întrucât reducerea reflexului de tuse poate conduce la acumularea secrețiilor bronșice.

Cărbunele activ poate reduce efectul acetilcisteinei.

Dizolvarea acetilcisteinei concomitent cu alte medicamente nu este recomandată.

Rapoartele asupra inactivării antibioticelor de către acetilcisteină se bazează numai pe studiile *in vitro*, în care substanțele respective au fost utilizate concomitent.

Totuși, pentru siguranță, atunci când este necesară administrarea orală a medicamentelor sau antibioticelor este recomandabil ca administrarea lor să fie făcută la 2 ore după acetilcisteină. Aceasta nu se referă la loracarbef.

S-a evidențiat că administrarea concomitentă de nitroglicerină și acetilcisteină determină o hipotensiune arterială semnificativă și crește dilatarea arterei temporale.

Dacă este necesară terapia concomitentă cu nitroglicerină și acetilcisteină, pacienții trebuie monitorizați pentru hipotensiune arterială, care poate fi severă și trebuie atenționați cu privire la posibilitatea apariției durerilor de cap.

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

##### *Copii și adolescenți*

S-au efectuat studii de interacțiune numai la adulți.

##### *Modificări ale analizelor de laborator*

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

Acetilcisteina poate interfera cu valorile cetonei în testele efectuate din urină.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea acetilcisteinei în timpul sarcinii.

Studiile efectuate la animale nu au demonstrat direct sau indirect efecte nocive în raport cu toxicitatea reproductivă (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție este preferabil să se evite utilizarea Fluimucil 20 mg/ml pediatric în timpul sarcinii. Acetilcisteina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât după evaluarea strictă a raportului risc-beneficiu.

##### Alăptarea

Nu sunt disponibile date referitoare la excreția acetilcisteinei în laptele matern.

Riscul la copilul alăptat nu poate fi exclus.

Acetilcisteina nu trebuie utilizată în timpul alăptării decât după o evaluare strictă a raportului beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul acetilcisteinei asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au indicat efecte nocive la dozele recomandate în raport cu fertilitatea la om (vezi pct. 5.3).

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

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

#### 4.8 Reacții adverse

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu administrarea orală a acetilcisteinei sunt de natură gastrointestinală.

Reacții de hipersensibilitate incluzând șoc anafilactic, reacții anafilactice/anafilactoide, bronhospasm, angioedem, urticarie și prurit au fost raportate mai puțin frecvent.

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos reacțiile adverse sunt listate conform clasei sistemelor de organe și frecvenței (foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  la  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele existente)). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii gravității lor.

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		Soc anafilactic, reacții anafilactice/anafilactoide	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus			
Tulburări cardiace	Tahicardie			
Tulburări vasculare			Hemoragie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm, dispnee		
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături, diaree, stomatită, dureri abdominale, greață	Dispepsie		
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, urticarie, angioedem, erupții cutanate tranzitorii			
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 în legătură temporală cu administrarea de acetilcisteină. În majoritatea cazurilor poate fi identificat cel puțin un medicament co-suspectat cel mai probabil implicat în declanșarea sindromului mucocutanat raportat. Din această cauză trebuie solicitat avizul medicului dacă apar noi schimbări la nivelul pielii sau membranelor mucoasei și trebuie întreruptă imediat administrarea acetilcisteinei.

Prin investigații variate s-a confirmat reducerea agregării plachetare în prezența acetilcisteinei. Semnificația clinică 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

Voluntarii sănătoși au primit 11,2 g acetilcisteină zilnic timp de trei luni fără a avea reacții adverse serioase. Acetilcisteina a fost administrată la om în doze de până la 500 mg/kg corp/zi fără să apară reacții toxice grave.

### *Simptome*

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

### *Tratament*

Nu există un antidot specific pentru acetilcisteină iar tratamentul este simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: mucolitice, codul ATC: R05CB01.

#### Mecanismul de acțiune și efecte farmacodinamice

Acetilcisteina (N-acetil-L-cisteina (NAC)), exercită o acțiune muco-fluidifiantă intensă la nivelul mucusului și secrețiilor mucopurulente, prin depolimerizarea complexelor mucoproteice și a acizilor nucleici ce cresc vâscozitatea componentei apoase și purulente a sputei și a altor secreții.

Proprietățile suplimentare sunt: reducerea hiperplaziei induse a celulelor mucoasei, creșterea producției agentului activ de suprafață prin stimularea pneumocitelor de tip II, stimularea activității mucociliare, conducând la îmbunătățirea clearance-ului mucociliar. În plus, acetilcisteina, exercită o acțiune antioxidantă directă, având în componență o grupare tiol nucleofilă (-SH) capabilă de interacțiunea directă cu grupurile electrofile ale radicalilor liberi de oxigen.

S-a constatat faptul că acetilcisteina protejează  $\alpha$  1-antitripsina, o enzimă care inhibă elastaza, de inactivarea de către acidul hipocloros (HOCl), un agent oxidant puternic produs de către enzima mieloperoxidazei a fagocitelor activate.

Mai mult, structura moleculară îi permite acetilcisteinei să traverseze cu ușurință membrana celulară. În interiorul celulelor, acetilcisteina este dezacetilată și astfel devine disponibilă L-cisteina, un aminoacid indispensabil sintezei glutationului (GSH).

Acetilcisteina exercită în plus un efect antioxidant indirect prin rolul ei de precursor GSH.

GSH este o peptidă înalt reactivă, omniprezentă, răspândită în diferite țesuturi ale organismelor animale, esențială pentru menținerea capacității funcționale și integrității morfologice a celulei.

De fapt este cel mai important mecanism de apărare intracelular, atât exogen cât și endogen, împotriva radicalilor liberi de oxigen, și a numeroase substanțe citotoxice, inclusiv paracetamol.

Paracetamolul exercită acțiunea sa citotoxică prin sărăcirea progresivă a GSH.

Acetilcisteina joacă rolul său de importanță primordială prin menținerea nivelurilor adecvate de GSH, astfel contribuind la protejerea celulară. Prin urmare acetilcisteina reprezintă un antidot specific pentru intoxicația cu paracetamol.

### Eficacitate clinică și siguranță

Efectul mucolitic a acetilcisteinei a fost demonstrat clinic în mai multe studii clinice controlate cu placebo.

Brocard et al. a evaluat activitatea mucolitică a acetilcisteinei într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, studiu care a implicat 215 de pacienți cu următorul diagnostic: bronșita acută (84), suprainfecții ale bronșitei cronice (95), bronșită cu complicații la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică severă (36).

Pacienții au primit 1 plic de 200 mg acetilcisteină de trei ori pe zi sau placebo timp de 10 zile. În plus, toți pacienții au primit tratament cu antibiotice standard (amoxicilină) timp de 7 zile.

Analiza statistică a comparat volumul sputei și vâscozitatea arătând că acetilcisteina a fost semnificativ mult mai eficace decât placebo.

Un studiu amplu, multicentric a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea acetilcisteinei 200 mg de două ori pe zi la 495 pacienți (254 acetilcisteină; 241 placebo), cu bronșită cronică timp de peste 6 luni.

Rezultatele studiului au demonstrat că scorurile medii lunare pentru caracteristicile sputei, dificultatea în a expectora și severitatea tusei, în general, au continuat să scadă de la începutul până la sfârșitul lunii a 6-a. Această tendință generală a fost, de asemenea, văzută în grupul placebo; cu toate acestea, tratamentul cu acetilcisteină a implicat un declin semnificativ mai mare în scorurile lunare pentru fiecare caracter al sputei, efortul pentru a expectora și severitatea tusei. După 6 luni de administrare de acetilcisteină, scorurile medii pentru volumul sputei, grosimea și purulența au atins valori de 1 sau mai puțin, ceea ce presupune "cel mai puțin modificat" și într-o proporție de cazuri "fără spută". Aceasta a indicat faptul că în cele mai multe dintre cazuri, acetilcisteina administrată pe termen lung are capacitatea de a reduce semnificativ hipersecreția mucoasei bronșice și simptomele asociate.

Evoluția naturală a bolii s-a îmbunătățit în mod semnificativ ( $p < 0,001$ ) la pacienții care au primit acetilcisteină, comparativ cu grupul placebo, ambele îmbunătățiri au fost observate atât în scorurile globale cât și în scorurile divergente crescătoare după luni succesive.

Efectul anti-oxidant al acetilcisteinei a fost sugerat ca posibilă explicație pentru rezultatele obținute în cadrul studiului efectuat de Stav et al. În acest studiu, acetilcisteina 1200 mg pe zi, timp de 6 săptămâni a fost, comparată cu placebo la 24 de pacienți cu BPOC. Rezultatele au demonstrat că utilizarea acetilcisteinei a fost semnificativ asociată cu o îmbunătățire a capacității inspiratorii și a Capacității expiratorii Forțate Vitale (CFV), probabil ca urmare a reducerii înmagazinării aerului.

Utilizarea acetilcisteinei a fost evaluată ca tratament oral sau sub formă de aerosoli, de asemenea, la subiecții cu fibroză pulmonară idiopatică. În cadrul studiului Ifigenia, un an de tratament cu acetilcisteină 600 mg x 3 în plus față de tratamentul standard cu IPF (prednison și azatioprină) a păstrat capacitatea vitală și capacitatea difuzării monoxidului de carbon la o singură suflare ( $DL_{CO}$ ) la o astfel de populație. Studiul lui Tomioka și colab. compară terapia inhalatorie cu acetilcisteina și clorhidrat de bromhexin ca grup de control; au fost administrate tratamente timp de 12 luni. S-a demonstrat că acetilcisteina poate întârzia progresia bolii după cum a fost evidențiat prin exercițiul de desaturare, prin TC de înaltă rezoluție și analiza KL-6 din ser, fără a influența funcția pulmonară și calitatea vieții.

Două studii au evaluat tratamentul cu acetilcisteină la subiecți afectați de fibroza chistică. În ambele studii, acetilcisteina a fost administrată într-o doză foarte mare (până la 3000 mg pe zi timp de 4 săptămâni), fără toxicitate semnificativă. Eficacitatea anti-oxidantă a acetilcisteinei a fost asociată cu o scădere marcată a activității elastazei sputei, cel mai puternic factor de predicție al funcției pulmonare la subiecții afectați de fibroza chistică. În plus, încărcătura de neutrofile în căile respiratorii a fost scăzută la tratament ca și numărul de neutrofile a căilor respiratorii care eliberează activ granule bogate în elastază.

### Copii și adolescenți

În cadrul programului de dezvoltare clinică, mai multe studii au examinat eficacitatea și siguranța acetilcisteinei orale la copii și adolescenți.

Miranda Ribeiro și colab. au studiat utilizarea acetilcisteinei orale în tratamentul bolilor bronșice la copii și adolescenți utilizând un studiu deschis, non-comparativ. Optzeci de pacienți au fost studiați. Vârsta medie a fost de 2,9 ani (23 de zile la 11 ani). Acetilcisteina a fost administrată oral 10-50 de mg/kg/zi în 2 până la 3

doze divizate timp de 7 până la 110 zile (o durată medie de 26,7 zile).

Rezultate clinice bune sau excelente s-au obținut la 59 de pacienți (88% din Populația evaluabilă) și rezultate bune radiologice la 55 pacienți (82%). Rezultatele clinice și radiologice au indicat că acetilcisteina orală a fost foarte utilă în tratamentul copiilor și adolescenților cu boli respiratorii.

Nikolic a evaluat influența acetilcisteinei asupra funcțiilor respiratorii într-un studiu efectuat la 20 de pacienți în vârstă de 3 la 14 ani suferind de diverse bronșite acute recurente. Antibioticele au fost folosite doar în faza acută a bronșitei febrile și nici un alt fel de medicamente nu s-au dat în timpul tratamentului cu acetilcisteină, care a fost administrată oral timp de 4 zile la doza de 100 sau 200 mg de trei ori pe zi în funcție de vârstă.

Unor pacienți li s-a făcut spirometrie, dar unii nu au cooperat și au fost observați numai din punct de vedere clinic. Rezultatele obținute cu acetilcisteină au arătat că durata inflamației catarale a gâtului și semnele clinice de bronșită au fost scurtate.

Îndepărtarea mucusului, prin utilizarea acetilcisteinei ajută la vindecarea procesului cataral. După 4 zile de tratament cu acetilcisteină, valorile capacității vitale și a fluxului de aer pulmonar au revenit la normal la pacienții cu bronșită simplă sau bronșită catarală recurentă, și au rămas neschimbate, la pacienții cu alergii bronșică.

Rudnik și colab. au efectuat 3 studii necontrolate, pentru a evalua eficacitatea și siguranța acetilcisteinei orale (50 mg de două ori pe zi până la 200 mg de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni la 58 de copii cu afecțiuni pulmonare cronice. În special primul studiu a evaluat semnele clinice și radiologice de la nivelul toracelui la 46 de copii cu vârsta între 2 luni și 12 ani. Efectele favorabile au fost obținute la 41 de copii, cu dispariția simptomelor clinice la 17 copii și îmbunătățire la 24 de copii. Dispariția sau reducerea semnelor radiologice patologice de la nivelul toracelui au fost de asemenea raportate în 15 cazuri. Numai la 5 copii nu s-a observat nici o îmbunătățire.

Szekely a tratat 20 de copii cu vârsta între 6 și 12 ani cu bronșită cronică bronhoscopică constatată cu 100 mg de trei ori pe zi acetilcisteină timp de 37 de zile. În timpul studiului nu a fost dată nici o altă medicație cu excepția cazurilor de febră când s-au dat antipiretice. Tusea a dispărut la toți pacienții la sfârșitul primei săptămâni de tratament. Regresia de mucus a membranei inflamate la 10 pacienți, încetarea hipersecreției la 2 pacienți, a confirmat eficiența terapeutică a acetilcisteinei orale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbția

La om, acetilcisteina este complet absorbită după administrarea orală.

Din cauza metabolismului de la nivelul peretelui intestinului și a efectului de prim pasaj, biodisponibilitatea acetilcisteinei administrată oral, este foarte scăzută (aproximativ 10%).

Nu au fost raportate diferențe pentru diversele forme farmaceutice.

La pacienții cu diferite boli respiratorii sau cardiace, concentrația plasmatică maximă este obținută între două și trei ore după administrare, iar nivelurile au rămas ridicate pentru o perioadă de 24 de ore.

### Distribuția

Acetilcisteina este distribuită atât în formă nemetabolizată (20%) cât și în formă metabolizată (activă) (80%) și se poate găsi în principal în ficat, rinichi, plămâni și secreții bronșice.

Volumul distribuției acetilcisteinei este de la 0,33 la 0,47 l/kg. Legarea de proteine este de aproximativ 50% la 4 ore după administrare și descrește la 20% după 12 ore.

### Metabolizarea

Acetilcisteina suferă o metabolizare intensă și rapidă în peretele intestinului și ficatului ca urmare a administrării orale.

Compusul rezultat, cisteina, este considerat a fi un metabolit activ. Urmare a acestei etape de transformare acetilcisteina și cisteina au aceeași rută metabolică.

### Eliminarea

Clearance-ul renal poate reprezenta cam 30% din clearance-ul total al corpului. Ca urmare, după administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică total al acetilcisteinei este de 6,25 (4,59-10,6) ore.

### Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica acetilcisteinei este proporțională cu doza administrată în intervalul dintre 200-3200 mg/m<sup>2</sup> pentru ASC și C<sub>max</sub>.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele pre-clinice bazate pe studii convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitatea dozelor repetate, genotoxicitate și toxicitatea la reproducere și dezvoltare au arătat că nu există pericol pentru oameni. În studiile de toxicitate acută, valori ale DL<sub>50</sub> au fost determinate la 8 și 10 g/kg corp pentru șoareci și respectiv pentru șobolani.

Tratamente prelungite cu doze orale de 1g/kg/zi au fost bine tolerate la șobolani timp de 12 săptămâni. La câini administrarea orală a 300 mg/kg/zi timp de 1 an nu a determinat reacții toxice.

Acetilcisteina a fost considerată a fi non genotoxică în funcție de rezultatele testelor in vitro și in vivo.

Studii de reproducere au fost realizate la șobolani cu doze orale de până la 2000 mg/kg și la iepuri cu doze de până la 1000 mg/kg/zi și nu au demonstrat și nu au evidențiat afectarea fertilității feminine sau efecte dăunătoare asupra fătului, datorită acetilcisteinei.

De asemenea tratamentul cu acetilcisteină la șobolani masculi, la o doză orală de 250 mg/kg/zi timp de 15 săptămâni, nu a afectat fertilitatea sau performanța reproductivă generală la animale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Parahidroxibenzoat de metil (E 218)

benzoat de sodiu

edetat disodic

carboximetilceluloză sodică

zaharină sodică

aromă de zmeură

hidroxid de sodiu

apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Medicamentele care conțin acetilcisteină nu trebuie combinate cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

După prima deschidere a flaconului produsul poate fi utilizat cel mult timp de 15 zile.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon de sticlă brună conținând 100 ml soluție orală și o măsură dozatoare din polipropilenă (5 și 10 ml).

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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



**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ZAMBON S.p.A.  
Via Lillo del Duca, 10-20091 Bresso (Milano), Italia

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7715/2015/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Mai 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/> .