

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HIDONAC 5 g/25 ml, soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție perfuzabilă conține: acetilcisteină 200 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.
Soluție incoloră, practic lipsită de particule în suspensie, cu un slab miros sulfuros.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Intoxicații voluntare sau accidentale cu paracetamol, ciuperci care conțin anatoxină sau hidrocarburi halogenate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu antidot trebuie inițiat cât mai curând posibil cu doza de încărcare de 150 mg/kg și apoi continuat cu doza de întreținere de 50 mg/kg timp de cel puțin 72 ore (în cazul intoxicației cu paracetamol) sau până la revenirea la normal a valorii indicelui de necroză hepatică sau a funcției hepatice (în cazul intoxicației cu anatoxină sau hidrocarburi halogenate).

Perfuzia trebuie administrată lent pentru a reduce riscul reacțiilor anafilactoide (vezi pct. 4.8). Pentru aceasta medicamentul trebuie diluat mai întâi cu soluție de glucoză 5% sau ser fiziologic.

Doza de încărcare:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 150 mg/kg, care trebuie administrată în perfuzie cu durată de 60 minute, după diluare cu cel puțin 200 ml soluție glucoză 5% sau ser fiziologic (adulți) sau 50 ml (copii).

Doze de întreținere:

În cazul intoxicației cu paracetamol, tratamentul trebuie continuat timp de 72 ore prin administrarea în perfuzie lentă a câte 50 mg/kg la intervale de 4 ore după diluarea medicamentului.

În cazul intoxicațiilor cu anatoxină sau hidrocarburi halogenate, perioada de administrare a perfuziilor se prelungește până la normalizarea funcției hepatice.

Doza de încărcare: 150 mg/kg					
Durata perfuziei: 60 minute					
Volumul minim al soluției de diluare: Adulți: 200 ml/Copii: 50 ml					
Greutate (kg)	20	40	60	80	100
Acetilcisteină (kg)	3000	6000	9000	12000	15000
HIDONAC (ml)	15	30	45	60	75
Doză de întreținere: 50 mg/kg la intervale de 4 ore timp de 72 ore					
Greutate (kg)	20	40	60	80	100
Acetilcisteină (kg)	1000	2000	3000	4000	5000
HIDONAC (ml)	5	10	15	20	25

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la acetilcisteină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu astm bronșic trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului; dacă apare bronhospasmul, tratamentul trebuie întrerupt imediat și este necesar tratament simptomatic.

Administrarea intravenoasă trebuie efectuată într-un spital, sub supraveghere medicală strictă.

Reacțiile adverse asociate administrării intravenoase a acetilcisteinei sunt mult mai frecvente dacă aceasta este administrată rapid sau în cantitate excesivă. Deci, se recomandă respectarea recomandărilor de la pct. 4.2.

Acetilcisteina, utilizată în dozele în care este administrată ca antidot, poate determina scăderea timpului de protrombină, chiar dacă nu este cert că un astfel de efect se datorează interferenței de tip analitic sau unei acțiuni biologice a acetilcisteinei. În orice caz, este necesară evaluarea atentă a evoluției factorilor de coagulare la pacienții cărora li se administrează tratamentul, mai ales atunci când acestora urmează să li se efectueze transplant hepatic.

Acetilcisteina poate să influențeze testul de evidențiere a salicilaților (metodă colorimetrică) și testul de evidențiere a corpiilor cetonici plasmatici sau urinari (testul cu nitroprusiat).

Mirosul sulfuric nu indică alterarea medicamentului, ci este caracteristic acestei substanțe active.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este permisă administrarea concomitentă a cărbunelui activat.

Au fost raportate interacțiuni între acetilcisteină și unele antibiotice, care, cu toate acestea, nu sunt semnificative în ceea ce privește tratamentul cu antidot.

Acetilcisteina poate potența efectele hemodinamice ale nitroglicerinei și ale derivaților acesteia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile de teratogenitate efectuate cu acetilcisteină la animalele de laborator și experiența clinică limitată, acumulată până în prezent, nu au evidențiat apariția unui efect teratogen.

Riscul afectării hepatice materne sau fetale, datorat intoxicației, este, probabil, mult mai mare decât riscul potențial al tratamentului în sine, deci sarcina nu trebuie să fie considerată o contraindicație pentru utilizarea acestui medicament.

Alăptarea trebuie întreruptă în orice caz în care se produce o intoxicație.

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

HIDONAC 5 g/25 ml, soluție perfuzabilă nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Administrarea intravenoasă a acetilcisteinei poate fi urmată de apariția unor reacții asemănătoare celor de hipersensibilitate cum ar fi urticarie, angioedem, bronhospasm, greață, vărsături, hipotensiune arterială, tahicardie, vertij, febră.

Acestea sunt probabil reacții pseudoalergice, despre al căror mecanism de apariție se sugerează că s-ar baza pe eliberarea de histamină și pentru care este necesar tratament simptomatic.

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

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

Simptomele supradozajului sunt descrise la pct. 4.8.

Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului și administrarea tratamentului simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antidot, codul ATC: V03AB 23.

N-acetil-L-cisteina (NAC), substanța activă din HIDONAC 5 g/25 ml, soluție perfuzabilă exercită o acțiune muco-fluidifiantă intensă la nivelul mucusului și secrețiilor mucopurulente, prin depolimerizarea complexelor mucoproteice și a acizilor nucleici ce conferă vâscozitate componente apoase și purulente a sputei și a altor secreții.

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 oxidanți.

De un interes deosebit este o constatare recentă conform căreia acetilcisteina protejează α 1-antitripsina, enzima inhibitorie a elastazei, împotriva inactivării sale de către acidul hipocloros (HOCl), un compus puternic oxidant sintetizat de mieloperoxidazele fagocitelor activate. În plus, 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). GSH este o tripeptidă foarte reactivă, larg distribuită în diferite țesuturi ale organismului, care este esențială pentru menținerea capacității funcționale precum și a integrității structurale celulare. De fapt, acesta reprezintă cel mai important mecanism intracelular de apărare împotriva radicalilor oxidanți, atât endogeni cât și exogeni, cât și împotriva câtorva substanțe citotoxice.

NAC joacă un rol foarte important în menținerea nivelurilor adecvate de GSH, contribuind prin aceasta la protecția celulară împotriva diferitelor substanțe cu potențial agresiv care, în urma depleției progresive a rezervelor de GSH, pot să își manifeste în întregime activitatea lor citotoxică, cum ar fi intoxicația cu paracetamol.

Datorită acestui mecanism de acțiune, NAC este indicată, de asemenea, ca antidot specific în tratamentul intoxicației cu paracetamol și în tratamentul cistitei hemoragice în cazul administrării de ciclofosamidă, deoarece furnizează grupările -SH necesare blocării acroleinei, metabolitul ciclofosamidei care determină uropatia din timpul tratamentului menționat anterior. Datorită proprietăților sale antioxidante și deoarece este un precursor al sintezei de glutation, acetilcisteina exercită, de asemenea, acțiune de protecție a căilor respiratorii, prin contracararea leziunilor substanțelor oxidante.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Echilibrul maselor de acetilcisteină a fost evaluat la șobolani și câini, după administrarea i.v., i.m. și p.o. a medicamentului marcat cu ^{35}S . Conform acestor rezultate se poate concluziona că absorbția acetilcisteinei după administrare orală, este aproape completă, mai ales în cazul administrării soluției.

La om, absorbția intestinală a acetilcisteinei este rapidă; aceasta poate fi determinată în plasmă la 15 minute după administrarea orală, valoarea concentrației plasmatice fiind maximă după 60 minute. Acetilcisteina este dezacetilată parțial la nivelul mucoasei intestinale și suferă metabolizare intensă la primul pasaj hepatic. Biodisponibilitatea absolută a acetilcisteinei variază între 8-12 %.

Distribuție

După administrarea acetilcisteinei, există creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale cisteinei, glutationului și grupărilor tiol. La 5 ore după administrarea sa, 50% din doza administrată pe cale orală se regăsește sub formă legată covalent cu proteine, acest procent scăzând la aproximativ 20% după 12 ore. S-a raportat că volumul total de distribuție al acetilcisteinei este cuprins între 330-470 ml/kg.

Datele referitoare la distribuția pulmonară, provin din studii efectuate la pacienți cu boală respiratorie cărora li s-a administrat pe cale orală o doză unică de acetilcisteină marcată radioactiv. Concentrațiile plasmatice au atins valoarea maximă după 2-3 ore și s-au menținut la valori mari timp de 24 ore. Aproximativ 22% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urina pe 24 ore. Concentrațiile din țesutul pulmonar determinate la 5 ore după administrare au fost similare celor plasmatice în proporție de 0,9-1,0. Forma liberă a medicamentului administrat și metaboliții acestuia au fost regăsiți în proporție de 22% în plasmă și de 48% în plămâni. Radioactivitatea a fost descoperită, de asemenea, în secrețiile bronșice chiar în cantitate mai scăzută decât cea din țesutul pulmonar.

Metabolizare

Acetilcisteina reacționează rapid cu alte componente plasmatice care prezintă grupări tiol cum ar fi cisteina, glutationul sau chiar cu ea însăși rezultând acetilcisteină-cisteină, acetilcisteină-glutation și diacetilcistină. Într-un studiu în care s-a determinat o biodisponibilitate orală a acetilcisteinei de 9,1%, biodisponibilitatea formei libere a acetilcisteinei a fost de doar 4,0%. După absorbția din tractul gastro-intestinal, medicamentul este dezacetilat în ficat. Compusul rezultat, cisteina, este considerat ca fiind metabolitul activ al acesteia. După aceea, metabolizarea acetilcisteinei urmează aceeași cale deja determinată pentru cisteină.

Eliminare

După administrarea orală la șobolani, aproximativ 3% din radioactivitate a fost regăsită în materiile fecale de pe o perioadă de 96 ore. Cu toate acestea, aproximativ 3-5% a fost de asemenea, regăsită după administrare i.m. și i.v.. Astfel, cantitatea regăsită în materiile fecale nu reprezintă fracțiunea neabsorbită ci este rezultatul excreției biliare. În mod similar, la câine, cantitatea regăsită în fecale a fost de 10% în decurs de 96 ore. La om, lipsesc valorile comparabile ale cantității regăsite în materiile fecale, deși s-au efectuat investigații ADME cu ^{35}S la pacienții cu tulburări respiratorii. În aceste investigații, cantitatea regăsită după administrare în urina pe 24 ore a fost de aproximativ 22%. Acesta este comparabilă cu rezultatele similare obținute în studiile efectuate la animale: cantitatea regăsită după administrarea orală în urina pe 96 ore a fost de 17% la șobolani și de 26% la câini. Valoarea clearance-ului renal a fost estimată la aproximativ 0,2 l/kg și oră. Doar 20-30% din valoarea clearance-ului total este reprezentată de cel renal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Acetilcisteina se caracterizează printr-o toxicitate redusă. Administrată pe cale orală, DL50 este mai ridicată de 10 g pe kg atât la șoareci cât și la șobolani, în timp ce administrată intravenos, nivelul este de 2,8 g pe kg la șobolani și 4,6 g pe kg la șoareci. La tratamentele pe termen lung, doza de 1 g pe kg administrată zilnic a fost tolerată de șobolani timp de 12 săptămâni.

La câini, administrarea orală zilnică a 300 mg pe kg timp de un an nu a cauzat nici o reacție toxică. Administrarea dozelor mari pe cobai și iepuri în perioada de organogeneză a sarcinii nu a avut ca efect nașterea unor subiecți cu malformații.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu, edetat disodic, apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră a 25 ml soluție perfuzabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

ZAMBON S.p.A.

Via Lillo del Duca, 10-20091 Bresso (Milano), Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7728/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2015