

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FLUIMUCIL COMPLEX 500 mg / 200 mg comprimidos efervescentes

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido efervescente:

Paracetamol .500 mg

Acetilcisteína 200 mg

Excipientes con efecto conocido: aspartamo (E-951) 60 mg, sorbitol (E-420) 510 mg, sodio 218,74 mg (9,51 mmoles) como: hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro y docusato de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos efervescentes.

Los comprimidos son redondos, planos y de color blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en resfriados y procesos gripales que cursen con o sin fiebre, dolor leve o moderado y secreciones mucosas espesas. Fluimucil complex está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

Dosis recomendadas:

- Mayores de 12 años: un comprimido efervescente cada 8-12 horas (dos o tres veces al día). No superar la dosis de 600 mg de acetilcisteína/día (3 comprimidos efervescentes).
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática: ver sección 4.4 de **advertencias**.

Población pediátrica

Este medicamento no tiene indicaciones para su administración a niños menores de 12 años, debido a la dosis de paracetamol.

Forma de administración: Vía oral.

El comprimido efervescente debe disolverse en un vaso de agua y no ingerirlo hasta que haya cesado completamente el burbujeo.

Se recomienda beber abundante cantidad de líquido durante el día.

Si la fiebre, si existe, persiste después de 3 días, el paciente empeora, los síntomas persisten

después de 5 días, o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica del paciente.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares, o con disfunción renal grave y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas –cerveza, vino, licor,...- al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g /día de paracetamol repartidos en varias tomas.
- En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/ día de paracetamol y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.
- El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9).
- Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.
- Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.
- Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.
- Se recomienda controlar los pacientes asmáticos, sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas cuando se les administra paracetamol (reacción cruzada). Aunque dichas reacciones sólo se manifestaron en una minoría de dichos pacientes, en algunos casos se pueden producir reacciones graves, especialmente cuando se administran dosis altas de paracetamol. Su uso puede aumentar el riesgo de desarrollar asma en niños y adultos.
- Se recomienda considerar la relación riesgo-beneficio en pacientes con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave o inadecuada capacidad para toser, ya que por la acetilcisteína, un aumento de la fluidez de las secreciones puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias si la expectoración no es adecuada, aunque esta reacción se produce especialmente en administración por otras vías.
- Como los mucolíticos, como la acetilcisteína, pueden perturbar la barrera de la mucosa digestiva, en pacientes con úlcera gastroduodenal se deberá evaluar la necesidad de su uso frente al riesgo de hemorragia.
- Al inicio del tratamiento la fluidificación y movilización de las secreciones puede obstruir los bronquios parcialmente, lo cual se irá atenuando a lo largo del tratamiento.
- En pacientes con deficiencia hereditaria de glutatión, la acetilcisteína puede reducir la producción de eritrocitos por incrementar los niveles de glutatión.
- La eventual presencia de olor sulfúreo no indica alteración del preparado, sino que es propia del principio activo acetilcisteína.

#### Advertencias sobre excipientes:

- Este medicamento contiene sorbitol (E-420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

- Este medicamento contiene 9,51 mmol (218,74 mg) de sodio por comprimido efervescente, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo (E-951) que es una fuente de fenilalanina.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Interacciones debidas al paracetamol:

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa a la terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajas posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Diuréticos del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

##### Interacciones debidas a la acetilcisteína:

- **Antibióticos** como amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas: si se administran junto con acetilcisteína pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas por lo menos 2 horas.
- **Antitusivos y sustancias inhibidoras de las secreciones bronquiales** (como anticolinérgicos, antihistamínicos...): dado que provocan la inhibición del reflejo de la tos o inhiben las

secreciones bronquiales, no se recomienda su administración con acetilcisteína ya que pueden dificultar la eliminación de las secreciones.

- **Carbamazepina:** probable disminución de los niveles de carbamazepina. Altas dosis de acetilcisteína pueden incrementar el aclaramiento de carbamazepina y sus metabolitos transformándolos en derivados inactivos, incrementando en el paciente el riesgo de actividad epiléptica, con aparición retardada.
- **Nitroglicerina:** aumento de hipotensión y dolor de cabeza inducido por nitroglicerina. En caso de administración conjunta, se debe monitorizar la tensión y advertir de la posibilidad de dolor de cabeza.
- Sales de algunos metales como el **oro, calcio, hierro:** debido al posible efecto quelante de la acetilcisteína, debe tenerse en cuenta que puede reducir la biodisponibilidad de dichas sales. En este caso se recomienda espaciar las tomas al menos 2 horas.

### **Interferencias con pruebas analíticas**

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene paracetamol y acetilcisteína, que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas.

#### Paracetamol:

El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

#### Acetilcisteína:

- Determinación de salicilato: probable interferencia de la acetilcisteína en el método colorimétrico, dando lugar a concentraciones no fiables.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Fertilidad: No hay datos disponibles en humanos.

#### Embarazo:

Paracetamol: Datos epidemiológicos de uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido.

Los estudios de reproducción no muestran malformaciones ni efectos tóxicos. Por lo que bajo condiciones normales de uso, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación beneficio/riesgo.

Acetilcisteína: los datos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de acetilcisteína sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha de hoy, no se dispone de datos epidemiológicos pertinentes adicionales. Los estudios en algunos animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la gestación, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

El ginecólogo deberá evaluar la relación beneficio/riesgo antes de prescribir este medicamento.

#### Lactancia:

##### Paracetamol:

Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de paracetamol de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

Acetilcisteína: se desconoce si acetilcisteína se excreta en la leche materna. Aunque no se han documentado problemas en humanos, no se recomienda tomar este medicamento durante la lactancia.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La acetilcisteína debe ser utilizada con precaución en pacientes cuya actividad requiera atención y que hayan observado somnolencia, mareos o hipotensión durante el tratamiento con este fármaco.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### **Relacionadas con el paracetamol:**

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

##### Reacciones adversas raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ):

- Trastornos vasculares: Hipotensión
- Trastornos hepatobiliares: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar

##### Reacciones adversas muy raras ( $< 1/10.000$ ):

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica.
- Trastornos renales y urinarios: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas graves.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

##### Frecuencia no conocida:

- Trastornos del sistema nervioso: Cefaleas inducidas por el abuso de analgésicos.

##### **Relacionadas con la acetilcisteína:**

Durante el periodo de utilización de la acetilcisteína se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia en su administración por vía oral no se ha podido establecer con exactitud.

##### Las notificadas con más frecuencia son:

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma, broncoespasmo, broncoconstricción, tos excesiva que puede ser debida a la repentina fluidificación y movilización de las secreciones, que pueden obstruir parcialmente los bronquios, opresión en el pecho o dificultad respiratoria, rinorrea, y más raramente hemorragia pulmonar; estos efectos adversos aparecen más probablemente en administración por otras vías.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, irritación gastrointestinal, náuseas, vómitos, malestar gástrico.

Las notificadas con menor frecuencia son:

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, cefaleas, alteraciones en la marcha.
- Trastornos del sistema inmunológico: raramente urticaria generalizada acompañada a veces por fiebre moderada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9 Sobredosis**

Paracetamol:

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos puedan causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica, comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST
- **FASE IV** (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 g/ml o menores de 30 ≤µg/ml las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día pueden dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de peso corporal de N-acetilcisteína durante un período de 21 horas.

La acetilcisteína se administra mediante perfusión intravenosa preferentemente utilizando como solución de perfusión glucosa al 5% , aunque es posible utilizar cloruro de sodio al 0,9% si la solución de glucosa al 5% no resultara aconsejable.

La perfusión debe realizarse lentamente para reducir el riesgo de efectos adversos.

La dosis debe calcularse utilizando el peso real del paciente para determinar el volumen total de solución.

Para mayor información consultar la ficha técnica del medicamento en la que se incluyen tablas de posología, tanto para adultos como para niños, que detallan por rangos de peso, dosis, volumen a perfundir y velocidad de perfusión.

### **ADULTOS Y ADOLESCENTES (> 40 KG DE PESO CORPORAL)**

El ciclo completo de tratamiento con acetilcisteína comprende 3 perfusiones intravenosas consecutivas:

Primera perfusión: Dosis inicial de 150 mg/kg de peso corporal en 200 ml de solución durante 1 hora.

Segunda perfusión: 50 mg/kg de peso corporal en 500 ml durante las 4 horas siguientes.

Tercera perfusión: 100 mg/kg de peso corporal en 1 l durante las 16 horas siguientes.

### **NIÑOS**

Los niños se deben tratar con las mismas dosis y pauta que los adultos. Sin embargo, el volumen de solución a perfundir debe modificarse tomando en consideración la edad del paciente y el peso corporal debido al posible riesgo de congestión vascular pulmonar por sobrecarga de fluidos.

El ciclo completo de tratamiento con acetilcisteína comprende 3 perfusiones intravenosas consecutivas:

#### Primera perfusión:

Dosis inicial de 150 mg/kg de peso corporal en perfusión durante 1 hora (150 mg/kg/h), administrada como solución de 50 mg/ml a una velocidad de 3 ml/kg/h.

#### Segunda perfusión:

Dosis: 50 mg/kg de peso corporal en perfusión durante 4 horas (12,5 mg/kg/h), administrada como solución de 6,25 mg/ml a una velocidad de 2 ml/kg/h.

#### Tercera perfusión:

Dosis: 100 mg/kg de peso corporal en perfusión durante 16 horas (6,25 mg/kg/h), administrada como solución de 6,25 mg/ml a una velocidad de 1 ml/kg/h.

No se recomienda la administración conjunta de acetilcisteína con otros medicamentos, en particular no se debe mezclar con medicamentos para tratar las infecciones (antibióticos), debido a la posible inactivación del antibiótico (principalmente antibióticos  $\beta$ -lactámicos).

#### Acetilcisteína:

En caso de ingestión masiva, se puede producir una intensificación de los efectos adversos, fundamentalmente de tipo gastrointestinal; 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).



## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados combinados para el resfriado, código ATC: R05X.

#### Paracetamol:

El paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE<sub>1</sub> en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

#### Acetilcisteína:

La acetilcisteína es el N-acetil derivado del aminoácido cisteína y se usa como agente mucolítico; ejerce su acción a través de su grupo sulfhidrilo libre, que actúa directamente sobre las mucoproteínas rompiendo los puentes disulfuro y disminuyendo la viscosidad de las secreciones mucosas, favoreciendo su eliminación; esta acción es más pronunciada a pH entre 7 y 9; también produce un efecto irritativo broncorreico en la mucosa, estimulando la acción mucociliar, que puede causar broncoespasmo.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

FLUIMUCIL COMPLEX 500 mg/ 200 mg Comprimidos efervescentes tiene una absorción, metabolismo y eliminación dependiente de sus principios activos.

#### Paracetamol:

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y



en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

#### Acetilcisteína:

La acetilcisteína se absorbe a través de la mucosa intestinal tras su administración por vía oral, alcanzándose la concentración máxima aproximadamente entre media y 1 hora con dosis de 200 a 600 mg. Algunos estudios indican que su farmacocinética es dosis-dependiente. Su biodisponibilidad por vía oral es escasa (6-10%), probablemente debido a una metabolización en la pared intestinal y al efecto de primer paso hepático. Puede estar presente en el plasma como tal o como varios metabolitos oxidados tales como N-acetilcisteína, N,N-diacetilcisteína y cisteína, libres o ligados a proteínas plasmáticas; la acetilcisteína también se localiza fundamentalmente en los pulmones y en el líquido extracelular.

La semivida de la acetilcisteína es de 6 horas. Se elimina en un 30% por vía renal.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Paracetamol:

El paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos.

Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo de paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se han descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (p.ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas.

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

#### Acetilcisteína:

Mutagenicidad: la acetilcisteína no mostró evidencia de inducir mutagenicidad con el test de Ames (test microbiano in vitro), con y sin activación metabólica.

Carcinogenicidad: no se observó evidencia de actividad oncogénica en ratas con acetilcisteína oral en dosis de hasta 1000 mg/kg día (5,2 veces la dosis mucolítica humana) durante 12 meses. Acetilcisteína no se ha evaluado en estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales.

Fertilidad: un estudio de reproducción en ratas administrando acetilcisteína e isoproterenol por inhalación no mostró efectos adversos en fertilidad.

En estudios de toxicidad reproductiva en ratas con dosis orales de acetilcisteína de hasta 5,2 veces la dosis humana, un estudio mostró sólo una ligera reducción en la fertilidad.

Estudios de reproducción en conejos usando dosis de acetilcisteína de hasta 2,6 veces la dosis mucolítica en humanos, no mostraron evidencia de teratogenicidad o daño fetal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido cítrico anhidro (E-330), sorbitol (E-420), hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro, aspartamo (E-951), aroma de cidra, leucina, dimeticona, docusato de sodio.

### **6.2 Incompatibilidades**

La acetilcisteína es incompatible con ciertos metales, incluidos hierro y cobre, así como con el látex, oxígeno y sustancias oxidantes. Se debe evitar el contacto con estos materiales.

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.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

12 ó 16 comprimidos efervescentes.

Los comprimidos efervescentes están envasados en blísters de papel/polietileno/aluminio/surlyn.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local, o se procederá a su devolución a la farmacia

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zambon S.A.U.

Maresme 5. polígono Can Bernades-Subirá

08130 Santa Perpetua de Mogoda (Barcelona) España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

69489

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2007

Fecha de la última revalidación: Diciembre 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2015