

# Fluimucil®

acetilcisteína

## Forma farmacêutica, via de administração e apresentação comercializada

Solução Injetável. Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.

## USO INJETÁVEL (IM - IV) E TÓPICO (INAL)

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### Composição

Cada 1 mL da solução contém:

acetilcisteína..... 100 mg

Excipientes\* q.s.p.....1 mL

\*(edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injeção).

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

**Fluimucil®** injetável é um medicamento que ajuda a eliminar as secreções produzidas nos pulmões, facilitando a respiração.

### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

**Fluimucil®** injetável é indicado quando se tem dificuldade para expectorar e há muita secreção densa e viscosa, tais como: bronquite aguda, bronquite crônica, bronquite tabágica (bronquite originária do cigarro), enfisema pulmonar, broncopneumonia (inflamação nos pulmões), abscessos pulmonares (acúmulo de pus), atelectasias pulmonares (fechamento dos brônquios), mucoviscidose (doença hereditária que produz muco espesso, também conhecida por fibrose cística). Também é indicado para intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol.

### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

*Você não deve usar este medicamento se for alérgico a acetilcisteína ou a qualquer um dos componentes da formulação ou, se possuir úlcera duodenal.*

- Gravidez

**Categoria de risco B:** *Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.*

- Amamentação

*Não há estudos claros comprovando a segurança durante a amamentação, por isso não se recomenda utilizar este medicamento durante esta fase.*

- Uso em idosos

*Devem-se seguir as orientações gerais descritas nesta bula. Contudo, recomenda-se reduzir a dose inicial para a metade da dose de adulto e, em caso de necessidade e, se o medicamento for bem tolerado a dose poderá ser aumentada.*

- Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando **Fluimucil®** injetável?

**Fluimucil®** injetável não interfere no estado de vigília e atenção do paciente, o que permite ao paciente dirigir e operar máquinas normalmente enquanto estiver fazendo uso do medicamento.

- Interações medicamentosas

**Fluimucil®** injetável usado durante a inalação pode ser misturado com vasoconstritores (nafazolina, fenoxazolina, oximetazolina, cloridrato de efedrina), broncodilatadores (salbutamol, aminofilina, brometo de ipratrópio, bromidrato de fenoterol), nitrofurazona e/ou cloreto de benzalcônio.

Interações com exames laboratoriais: não foram observadas alterações nos exames laboratoriais em pacientes que fazem uso de **Fluimucil®** injetável.

Interações com alimentos: por ser de uso injetável ou tópico para inalação, não há interferência entre o medicamento e alimentos.

**Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

#### **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

- Aspecto físico e características organolépticas do medicamento

**Fluimucil®** injetável é uma solução incolor e límpida de odor sulfúreo.

- O que devo dizer ao meu médico antes de usar **Fluimucil®** injetável?

Informe ao seu médico sobre quaisquer problemas médicos que esteja apresentando ou tenha apresentado e sobre quaisquer tipos de alergias. Se possuir asma brônquica comunique o médico.

- Dosagem

O médico determinará a duração do tratamento de acordo com a evolução clínica; a grande tolerabilidade geral e local do medicamento permite tratamentos prolongados.

#### Uso intramuscular (IM)

Adultos: aplica-se o conteúdo de 1 ampola de 1 a 2 vezes ao dia.

Crianças: a dose deve ser reduzida pela metade.

#### Uso intravenoso (IV)

Intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol: Inicia-se o tratamento com uma dose elevada e a reduz posteriormente conforme o quadro clínico e o peso do paciente.

### Uso tópico (INAL)

Tratamento por inalação (adultos e crianças): Utiliza-se 1 ampola em cada sessão, efetuando-se 1 a 2 sessões por dia pelo período prescrito pelo médico.

Instalações endobrônquicas (adultos e crianças): Administra-se através da cânula de traqueostomia do tubo endotraqueal ou do broncoscópio 1 ampola por vez, 1 ou 2 vezes por dia, de acordo com a necessidade.

- *O que fazer no caso de esquecer de tomar uma dose?*

Se você deixou de fazer uma inalação ou aplicação, deverá fazê-la o quanto antes, e fazer a inalação ou aplicação seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem dobrar a dose.

- *Como usar*

### Uso injetável

A administração de **Fluimucil®** injetável por via intramuscular e intravenosa deve ser realizada por profissional da saúde especializado, com os equipamentos necessários e suporte médico.

### Uso tópico para inalação

A administração para inalação deve proceder da seguinte forma:

- 1- romper a ampola no local indicado, protegendo os dedos para não cortá-los;
- 2- depositar a dose de **Fluimucil®** injetável no copo do inalador, podendo utilizar uma seringa para retirar o medicamento da ampola e transportar para o copo. Se for o caso, adicionar outros medicamentos conforme a prescrição médica e adicionar solução fisiológica para completar o volume;
- 3- realizar a inalação pelo tempo determinado.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

### **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

*Quando **Fluimucil®** injetável é administrado através de inalação pode ocorrer irritação da garganta, coriza, estomatite, náusea e vômito. Estas reações adversas são pouco freqüentes. O uso do medicamento por via injetável pode ocasionar reações de alergia como coceira e dificuldade em respirar, o que requer atenção e pronto atendimento.*

### **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTOS DE UMA SÓ VEZ?**

Em caso de superdose, avise seu médico imediatamente para que ele possa prestar atendimento de urgência. Os sintomas mais prováveis serão do tipo gastrintestinais. Superdose por via tópica pode determinar uma expectoração excessiva que exigirá atenção médica.

### **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

A ampola, depois de aberta e se conservada sob refrigeração, pode ser utilizada por no máximo 24 horas para uso inalatório.

Para uso injetável, deve-se utilizar o conteúdo da ampola imediatamente depois de aberta.

Excepcionalmente, **Fluimucil**<sup>®</sup> injetável, tanto conservado na ampola aberta ou no nebulizador pode adquirir uma coloração rosada, fato este que não significa que o medicamento perdeu sua atividade.

Como a acetilcisteína pode reagir com materiais (borracha, ferro, cobre) é conveniente utilizar dispositivos nebulizadores feitos de vidro ou plástico.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Mecanismo de ação**

A acetilcisteína é um fármaco mucolítico direto que atua sobre as características reológicas do muco, destruindo as pontes de dissulfeto das macromoléculas mucoproteicas presentes na secreção brônquica. Esta ação farmacológica realiza-se graças à presença de um grupo sulfidrilo (-SH) livre na molécula que lhe proporciona a sua atividade biológica. A ação determina a formação de moléculas com um peso molecular inferior, o que contribui para uma maior fluidez do muco ao reduzir a sua viscosidade. A acetilcisteína é eficaz na redução da consistência e elasticidade do muco, observando-se uma relação dose e tempo/resposta. Os aumentos progressivos das concentrações de acetilcisteína provocam uma maior e mais rápida redução de viscosidade.

A atividade do epitélio respiratório ciliar depende do grau de viscosidade das secreções aderidas ao referido epitélio, como a acetilcisteína provoca a quebra das pontes de dissulfeto deixa o muco mais fluido, aumentando a atividade ciliar, através da lise eficaz do muco e uma redução de sua aderência. A acetilcisteína protege o epitélio respiratório contra a agressão de radicais livres, pois é um precursor da glutatona.

A acetilcisteína apresenta um efeito protetor nas intoxicações por paracetamol. A maior parte do metabolismo do paracetamol consiste na conjugação com glucorônico e sulfato, existindo uma pequena parte que se converte, através do citocromo P-450 reductase, num metabólito muito reativo que se liga ao hepatócito de forma irreversível. O primeiro efeito tóxico do paracetamol é a hepatotoxicidade causada por este metabólito reativo, chamado n-acetil-p-benzoquinonimina (NABQI). Em doses terapêuticas o NABQI é inativado pela glutatona, mas em altas doses ocorre um aumento do NABQI formado causando a diminuição na reserva hepática de glutatona. A NABQI livre em excesso provoca necrose hepática e aumento do estresse oxidativo no fígado. O dano celular pode ser resultado de uma ligação covalente irreversível do NABQI as proteínas vitais do hepatócito. Nem a ligação covalente e a necrose hepática ocorrem até que os níveis de glutatona reduzam de 20 a 30% do normal. A NABQI oxida os grupos tióis em enzimas chaves dentro do hepatócito, em particular  $Ca^{+2}$  translocases, conduzindo a elevação dos íons cálcio intracelular e conseqüente morte celular <sup>(24)</sup>.

O uso da acetilcisteína repõe as reservas de glutatona no fígado e nos rins. Esta reposição de glutatona vai inativar os NABQI que estão livres e em excesso devido à superdose. Mantendo as reservas de glutatona no fígado consegue-se baixar os níveis de NABQI e conseqüentemente os níveis de  $Ca^{+2}$  intracelular. A acetilcisteína pode permitir reparar o dano oxidativo por produzir cisteína e glutatona e pode agir como fonte de sulfato para permitir a união com o paracetamol. Tem sido sugerido também que a acetilcisteína pela sua ação antioxidante conduzir a prevenção da resposta inflamatória iniciada pelo dano oxidativo, e prevenir a diminuição da permeabilidade microvascular aumentando a isquemia em torno da zona danificada da região periacinal no fígado. Referente aos efeitos benéficos tardios, espera-se que a acetilcisteína tenha uma ação protetora secundária, resultado da redução do grupo tióis previamente oxidados pela NABQI, permitindo o restabelecimento da homeostase do cálcio prevenindo a morte celular. Foi sugerido que a acetilcisteína melhora o fluxo sanguíneo microcirculatório na insuficiência hepática, particularmente nos pacientes com insuficiência hepática induzida por paracetamol. O mecanismo sugerido pode ser o efeito do L-isômero da

acetilcisteína em reparar a sensibilidade vascular normal para o fator relaxante derivado do endotélio, apesar desta hipótese não ser comprovada <sup>(24)</sup>.

### Farmacocinética

No quadro que se segue são apresentados os resultados farmacocinéticos obtidos após uma dose intravenosa de acetilcisteína em voluntários saudáveis:

Parâmetros	Dose 600 mg*	Dose 200 mg**
C <sub>máx</sub> (mcmol/L)	300	121
T <sub>máx</sub> (h)	0,67	0,5
MRT (h)	1,62	4,4
T 1/2(h)	2,27	5,60
V <sub>ss</sub> (l/Kg)	0,337	0,47
CL (L/h/Kg)	0,207	0,11

\*acetilcisteína medida no plasma desproteínizado.

\*\*acetilcisteína medida no plasma não desproteínizado.

C<sub>máx</sub>: concentração máxima; T<sub>máx</sub>: tempo para alcançar a C<sub>máx</sub>; MRT: tempo de permanência média; T 1/2: tempo de meia-vida; V<sub>ss</sub>: volume de distribuição em estado de equilíbrio; CL: clearance total corporal.

**Metabolismo:** o estudo metabólico demonstra que a acetilcisteína sofre um grande e extenso metabolismo hepático, o que lhe confere uma baixa biodisponibilidade, avaliada em cerca de 10%. A reduzida biodisponibilidade da acetilcisteína possui pouca relevância clínica, ao seguir principalmente a via metabólica em direção à cisteína e glutatona. Quando a acetilcisteína é administrada diretamente no intestino delgado dos ratos e determinou - se os níveis de tióis circulantes da veia porta hepática, verifica-se um aumento da concentração de cisteína juntamente com a de acetilcisteína em cisteína e glutatona. A acetilcisteína pode encontrar-se no plasma e no tecido pulmonar, sob três formas distintas:

- livre (acetilcisteína inalterada e seus respectivos metabólitos);
- ligada à proteína plasmática de um modo lábil e reversível;
- incorporado em cadeias polipeptídicas

O equilíbrio que existe entre a acetilcisteína ligada à proteínas plasmáticas e a que está sob a forma livre, funciona provavelmente, como reserva de grupos sulfidrílo das moléculas.

**Distribuição:** num estudo envolvendo 10 pacientes, mediu-se a radioatividade total no plasma, tecido pulmonar e secreção brônquica, após administração oral de 100 mg de 35 S-NAC. Comprovou-se que a radioatividade no plasma atingia o seu máximo 2-3 horas depois e permanecia elevada até 24 horas. A radioatividade no tecido pulmonar, 5 horas, depois era comparável à do plasma. A presença de pequenas quantidades de radioatividade nas secreções brônquicas indicava que a acetilcisteína havia penetrado no muco. Os estudos farmacocinéticos demonstraram um volume de distribuição de acetilcisteína entre 0,33 e 0,47 L/kg destacando-se a presença de fármaco no rim, fígado, glândula supra-renal, pulmão, baço, sangue, músculo, cérebro e urina, o que confirma a sua ampla distribuição. A ligação às proteínas plasmáticas é escassa, aproximadamente 50%.

**Eliminação:** o clearance renal de acetilcisteína determinada em dois estudos com seres humanos foi de 0,21 L/h/Kg e de 0,19L/h/Kg onde se pode concluir que, aproximadamente 70% do clearance total do fármaco não é renal.

### Farmacodinâmica

O princípio ativo do **Fluimucil**<sup>®</sup> é a acetilcisteína, que exerce intensa ação mucolítico-fluidificante das secreções mucosas e mucopurulentas, despolimerizando os complexos mucoproteicos e os

ácidos nucléicos que dão viscosidade ao escarro e as outras secreções, além de melhorar a depuração mucociliar. Estas atividades tornam **Fluimucil**<sup>®</sup> particularmente adequado para o tratamento das afecções agudas e crônicas do aparelho respiratório caracterizadas por secreções mucosas e mucopurulentas densas e viscosas.

Além disso, a acetilcisteína exerce ação antioxidante direta, sendo dotada de um grupo tiol livre (-SH) nucleofílico em condições de interagir diretamente com os grupos eletrofílicos dos radicais oxidantes. De particular interesse é a recente demonstração de que a acetilcisteína protege a alfa-1-antitripsina, enzima inibidora da elastase, de ser inativada pelo ácido hipocloroso (HClO), potente agente oxidante que é produzido pela enzima mieloperoxidase dos fagócitos ativados. A estrutura da sua molécula lhe permite, além disso, atravessar facilmente as membranas celulares. No interior da célula, a acetilcisteína é desacetilada, ficando assim disponível a L-cisteína, aminoácido indispensável para a síntese da glutatona (GSH). A GSH é um tripeptídeo extremamente reativo que se encontra difundido por igual nos diversos tecidos dos organismos animais e é essencial para a manutenção da capacidade funcional e da integridade da morfologia celular, pois é o mecanismo mais importante de defesa intracelular contra os radicais oxidantes (tanto exógenos como endógenos) e contra numerosas substâncias citotóxicas.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

De nove estudos, cinco foram feitos com doenças pulmonares, como, bronquite crônica ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) ou tuberculose pulmonar. Dois estudos em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto, e dois estudos em pacientes com injúria pulmonar. Cinco estudos foram controlados.

### **Comparação da administração intravenosa e oral**

Em um estudo de acetilcisteína administrando-se dose diária de 500 mg por via intravenosa durante 1 semana, foi observada uma maior atividade no grupo tratado que o placebo, baseado nos testes mucológicos e análise do quadro clínico <sup>(1)</sup>. Em dois estudos controlados <sup>(2,3)</sup> acetilcisteína administrada diariamente em doses de 500 e 900 mg foi efetiva, mas não diferenciando os resultados da acetilcisteína administrada intravenosa e a oral com doses de 600 e 900 mg.

### **Acetilcisteína associada a antibióticos**

Acetilcisteína dada a pacientes idosos com bronquite crônica (300 mg diária por 7 dias) foi significativamente mais efetiva que o placebo e bem tolerada <sup>(7)</sup>. Em um ensaio não controlado feito com acetilcisteína associada com antibiótico <sup>(8-12)</sup> foi capaz de se obter resultados positivos para a erradicação de patógenos determinados na cultura do muco. A terapia menos efetiva foi demonstrada significativa para altas concentrações de antibiótico associado com acetilcisteína, que isolada <sup>(13,14)</sup>.

### **Comparação da administração intramuscular e oral**

Finalmente nenhuma diferença foi observada entre duas diferentes vias de administração de acetilcisteína, isto é, a intramuscular e a oral em doses de 300 a 600 mg diariamente por uma semana para crianças com pneumonia e bronquite aguda <sup>(15)</sup>. Os efeitos mucolíticos da acetilcisteína foram sempre confirmados.

### **Uso da acetilcisteína na atelectasias**

Pacientes com atelectasias pulmonares <sup>(16)</sup> foram tratados com uma simples lavagem broncoscópica com acetilcisteína 300 mg. Resultados positivos foram confirmados por raio-X, em 48 dos 51 pacientes tratados, houve completa remoção da atelectasias em 37 casos.

## **Aerossolterapia da acetilcisteína para a sinusite**

A instilação de 300 mg de acetilcisteína com tianfenicol 750 mg foi usada para melhora do quadro de sinusite crônica <sup>(17)</sup>. Os pacientes foram tratados por nove dias, e cerca de um terço dos casos foram curados.

## **Acetilcisteína associado com broncodilatadores**

Pacientes com várias doenças pulmonares (exceto fibrose cística) ou Síndrome Respiratório Adulto receberam acetilcisteína isolada ou combinada com broncodilatadores ou antibióticos, administrados por instilação ou uma mistura de vias com doses diárias diferentes (de 250 mg até 3 g, por volta de 300-600 mg) e duração (poucos dias até algumas semanas, entorno de 1-2 semanas). Em dois estudos controlados com placebo <sup>(18,21)</sup> resultados significativos melhores foram observados. Em outros dois ensaios, onde uma comparação foi feita com acetilcisteína associada com drogas adrenérgicas *versus* adrenérgicos isolados <sup>(19,20)</sup>, observou-se que a acetilcisteína associada a adrenérgicos obteve resultados melhores.

## **INDICAÇÕES**

**Fluimucil**<sup>®</sup> injetável é indicado quando se tem dificuldade para expectorar e há muita secreção densa e viscosa, tais como: bronquite aguda, bronquite crônica, bronquite tabágica (bronquite originária do cigarro), enfisema pulmonar, broncopneumonia (inflamação nos pulmões), abscessos pulmonares (acúmulo de pús), atelectasias pulmonares (fechamento dos brônquios), mucoviscidose (doença hereditária que produz muco espesso, também conhecida por fibrose cística). Também é indicado como antídoto na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

*Este medicamento é contra-indicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida a acetilcisteína e/ou demais componentes de sua formulação. Não deve ser administrado à pacientes com úlcera gastroduodenal.*

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

A ampola, depois de aberta e se conservada sob refrigeração, pode ser utilizada por no máximo 24 horas para uso inalatório.

Para uso injetável deve-se usar imediatamente depois de aberta.

## **Uso injetável**

A administração de **Fluimucil**<sup>®</sup> injetável por via intramuscular, intravenosa deve ser realizada por profissional da saúde especializado, com os equipamentos necessários e suporte médico.

## **Uso tópico para inalação**

Proceder da seguinte forma:

- 1- romper a ampola no local indicado, protegendo os dedos para não cortá-los;
- 2- depositar a dose de **Fluimucil**<sup>®</sup> injetável no copo do inalador, podendo utilizar uma seringa para retirar o medicamento da ampola e transportar para o copo. Se for o caso, adicionar outros medicamentos conforme a prescrição médica e, solução fisiológica para completar o volume;
- 3- realizar a inalação pelo tempo determinado.

## **POSOLOGIA**

De maneira geral a posologia é de 9 a 15 mg/Kg/dia, salvo situações específicas abaixo descritas. A dose poderá ser aumentada a critério médico.

A duração do tratamento deve ser determinada com base na evolução clínica, mas a grande tolerabilidade geral e local do medicamento permite tratamentos prolongados.

### **Uso intramuscular (IM)**

Adultos: aplica-se o conteúdo de 1 ampola de 1 a 2 vezes ao dia.

Crianças: a dose deve ser reduzida à metade.

### **Uso intravenoso (IV)**

Intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol: dose inicial de 150 mg/Kg de acetilcisteína por peso corpóreo, em solução glicosada 5% em infusão endovenosa administrada em 4 horas, seguida de uma dose de 100 mg/Kg, em solução glicosada, em infusão endovenosa em 16 horas.

### **Uso tópico (INAL)**

Aerossolterapia (tratamento por inalações): utiliza-se 1 ampola em cada sessão, diluída em igual quantidade de soro fisiológico, efetuando-se 1 a 2 sessões por dia, durante 5 a 10 dias, de acordo com a necessidade.

Devido à elevada tolerabilidade do medicamento, a frequência das sessões, as doses e a duração do tratamento podem ser modificadas a critério médico, em limites bastante amplos, sem necessidade de diferenciar as doses para adultos das usadas na pediatria.

### Instalações endobrônquicas:

Administra-se, através da cânula de traqueostomia, do tubo endotraqueal ou do broncoscópio, 1 ampola por vez, 1 ou 2 vezes por dia, de acordo com a necessidade.

## **ADVERTÊNCIAS**

*Pacientes portadores de asma brônquica devem ser rigorosamente controlados durante o tratamento; se ocorrer broncoespasmo, o tratamento deverá ser suspenso imediatamente.*

*A aplicação de acetilcisteína, especialmente por meio de aerossol, no início do tratamento é capaz de fluidificar as secreções brônquicas, ao mesmo tempo em que aumenta o volume das mesmas. Se o paciente não conseguir expectorar com eficiência, será necessário recorrer à drenagem postural e à broncoaspiração, a fim de evitar a retenção das secreções.*

*Na administração por via aerossólica, como pode ocorrer em qualquer aplicação aerossólica e independente do fármaco utilizado, em pacientes predispostos e/ou asmáticos é aconselhável associar um broncodilatador, de modo a prevenir eventuais reações broncoespásticas.*

*Ao quebrar a ampola de **Fluimucil**<sup>®</sup>, nota-se um odor sulfúreo, característico do princípio ativo.*

*Excepcionalmente, a solução de acetilcisteína, tanto conservada na ampola aberta ou no nebulizador pode adquirir uma coloração rosada, fato este que não significa que a atividade ou a tolerabilidade do preparo estejam comprometidas.*

*Como acetilcisteína pode reagir quimicamente com certos materiais (borracha, ferro, cobre), é conveniente utilizar dispositivos nebulizadores feitos de vidro e plástico, lavando os mesmos com água após o uso.*

- Gravidez

**Categoria de risco B:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

*Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou lactantes. Contudo, o uso só deverá ser indicado se os potenciais benefícios justificarem os riscos.*



- Amamentação

*Não se dispõe de dados em mulheres no período da amamentação, por isso não se recomenda utilizar este medicamento durante a amamentação.*

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

Uso em idosos: *recomenda-se reduzir a dose inicial para metade da dose de adulto e em caso de necessidade, se for bem tolerado, a dose poderá ser aumentada gradativamente.*

Uso pediátrico: *devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento.*

Grupos de risco: *pacientes portadores de asma brônquica devem ser rigorosamente controlados durante o tratamento; se ocorrer broncoespasmo, o tratamento deverá ser suspenso imediatamente.*

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Fluimucil<sup>®</sup>** usado durante a inalação, pode ser misturado com vasoconstritores (nafazolina, cloridrato de fenoxazolina, oximetazolina, nitrofurazona, cloreto de benzalcônio, cloridrato de efedrina e/ou broncodilatadores (salbutamol, aminofilina, brometo de ipratrópio, bromidrato de fenoterol).

Interações de exames laboratoriais: foi relatada diminuição no tempo da protrombina em pacientes saudáveis que receberam acetilcisteína por via intravenosa <sup>(25)</sup>. A acetilcisteína diminuiu o tempo do turnover dos eritrócitos em pacientes com deficiência hereditária da glutatona <sup>(26)</sup>.

Interações com alimentos: por ser de uso injetável, ou tópico para inalação não há interferência entre o medicamento e alimentos.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

*Quando a acetilcisteína é administrada através de nebulização pode ocorrer irritação da garganta, rinorréia <sup>(33)</sup>, estomatite, náusea <sup>(23)</sup>, vômito <sup>(23)</sup>, hipertensão intracraniana <sup>(29)</sup>, febre e frio. Todas estas reações adversas são geralmente pouco freqüentes. O uso de **Fluimucil<sup>®</sup>** por via sistêmica e injetável pode ser seguido ocasionalmente por reações de hipersensibilidade como urticária e broncoespasmo <sup>(31,32)</sup>, são raras as ocorrências, mas requer atenção e pronto atendimento. Também pode ocorrer hipotensão <sup>(27)</sup>, taquicardia acompanhada de reação anafilactóide <sup>(28)</sup>, depressão do segmento ST e inversão da onda T <sup>(28)</sup>, vertigem <sup>(28)</sup>, perda da visão <sup>(30)</sup>.*

## **SUPERDOSE**

Em altas doses pode haver uma intensificação das reações adversas, principalmente do tipo gastrointestinal.

Doses excessivas por via tópica podem determinar uma fluidificação excessiva e maciça das secreções, o que pode exigir que o paciente recorra aos métodos instrumentais de broncoaspiração, especialmente os indivíduos com reflexo tussígeno e expectoração deficitária e subdesenvolvida.

## **ARMAZENAGEM**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

A ampola depois de aberta, se conservada sob refrigeração poderá ser utilizada por no máximo 24 horas (apenas para uso tópico).

## Referências Bibliográficas

1. Dottorini M, Fiorenzano G: Terapia farmacológica dell' A.R.D.S. Pharmacologic Therapy of A.R.D.S. *Rass PatolA pp Resp* 1994; 9:39-54.
2. Laurent T, Market M, Feihl F, Schaller M D, Perret C: Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine. *Chest* 1996; 109: 163-166.
3. Jones J W: Cystic fibrosis. In: Young L Y and koda-Kimble M A editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. Sixth edition, Vancouver, Applied Therapeutics Inc. 1995: 100.1-100.13.
4. Doelman C J A, Bast A: Oxygen radicals in lung pathology. *Free radical biology and medicine*. 1990; 9:381-400.
5. Ziment I: Acetylcysteine: a drug with an interesting past and a fascinating future. *Resp* 1986; 50,(Suppl 1): 26-30.
6. Ziment I: Acetylcysteine: a drug that is more a mucokinetic. *Biomed Pharmacother* 1988; 45: 513-520.
7. Persiani S, Macchi F: Pharmacokinetic study after three single doses (1, 2 e 4 g) of a new N-acetyl-L-cysteine (NAC) oral formulation. Study code 4999L6 5F/I01 (ZPM/94/34), January 1996.
8. Borgstrom L, Kagedal B: Dose dependent pharmacokinetics of N-acetylcysteine after oral dosing to man. *Biopharm Drug Disp* 1990; 11: 131-136.
9. Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O: Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 217-222.
10. Moldeus O, Cotgreave I A, Berggren M: Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50 (Suppl 1): 31-42.
11. Prescott L F, Donovan J W, Jarvie D R, Proudfoot A T: The disposition and Kinetics of intravenous N-acetylcysteine in patients with paracetamol overdose. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 501-506.
12. Rodenstein D, De Coster A, Gazzaniga A: Pharmacokinetics of oral acetylcysteine: absorption, binding and metabolism in patients with respiratory disorders. *Clin Pharmacokin* 1978; 3: 247-254.
13. Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J, Bolme P: Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 77-82.
14. Jeffery P K: Cigarette smoke-induced goblet cell hyperplasia and mucosal permeability in the rat: a synopsis of the effect of N-acetylcysteine, S-carboxymethylcysteine and budesonide. *Eur Resp Rev* 1992; 2: 23-26.
15. De Caro L, Ghizzi A, Costa R, Longo A, Ventresca G P, Lodola E: Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung* 1989; 39: 282-286.
16. De Groote J, Van Sttenbergen W: Paracetamol intoxication and N-acetylcysteine treatment. *Acta Gastro-Enterol Bel* 1995: 58; 326-334.

17. Bernard G R: N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *Am J Med* 1991; 91(3C): 545-665.
18. Niederman M S, Rafferty T D, Sasaki C T, Merrill W W, Matthay R A, Reynolds H Y: Comparison of bacterial adherence to ciliated and squamous epithelial cells obtained from the human respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1983;127: 85-90.
19. Riise G C, Larsson S, Larsson P, Jeansson S, Andersson B A: The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? *Eur Resp J* 1994; 7: 94-101.
20. Ventresca G P, Cicchetti V, Ferrari V: Acetylcysteine. In: Braga P C, Allegra L editors. *Drug in bronchial mucology*, New York, Raven Press 1989: 59-67.
21. Rogers D F, Turner N C, Marriott C, Jeffery P K: Oral N-acetylcysteine or S-carboxymethylcysteine inhibit cigarette smoke-induced hypersecretion of mucus in rat larynx and trachea in situ. *Eur Resp J* 1989 2: 955-960.
22. Lodola E: The safety profile of acetylcysteine in granular form by oral route in man. *Drug interactions*. Report 1995. Zambon File.
23. Ferrari V: Safety and drug interactions of oral acetylcysteine related to utilisation data. *Eur J Resp Dis* 1980; 61 (Suppl 111): 151-157.
24. Paulsen O, Borgstrom L, Kagedal B, Wlader M: No effect of oral n-acetylcysteine on the bioavailability of erythromycin and bacampicillin. *Eur Resp J* 1988; 1: 171-175.
25. Jepsen S & Hansen AB: The influence of N-acetylcysteine on the measurement of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54:543-547.
26. Jain A, Buist NRM, Kennaway NG et al: Effect of ascorbate of N-acetylcysteine treatment in a patient with hereditary glutathione synthetase deficiency. *J Pediatr* 1994; 124:229-233.
27. Sunman W, Hughes AD & Sever PS: Anaphylactoid response to intravenous acetylcysteine. *Lancet* 1992; 339:1231-1232.
28. Bonfiglio MF, Traeger SM, Hulisz DT et al: Anaphylactoid reaction to intravenous acetylcysteine associated with electrocardiographic abnormalities. *Ann Pharmacother* 1992; 26:22-25.
29. Venturelli J & Tein I: Increased intracranial pressure associated with N-acetylcysteine inhalation therapy (letter). *Crit Care Med* 1984; 12:926-927.
30. Hershovitz E, Shorer Z, Levitas A et al: Status Epilepticus following intravenous N-acetylcysteine therapy. *Isr J Med Sci* 1996; 32:1102-1104.
31. Dano G: Bronchospasm caused by acetylcysteine in children with bronchial asthma. *Acta Allergol* 1971; 26:181.
32. Rao S, Wilson DB, Brooks RC et al: Acute effects of nebulization of N-acetylcysteine on pulmonary mechanisms and gas exchange. *Am Rev Resp Dis* 1970; 102:17.
33. Anon: Acetylcysteine, Respaire and Mucomyst. *Med Lett Drugs Ther* 1970; 12:25.

34. Zuin R, Palamidese A, Negrin R et al. Alta dose de N-acetilcisteína em pacientes com exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica. *Clin Drug Invest* 2005;25(6):401-8.
35. [Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Lewin, N.A., Weisman, R.S., Howland, M.A., Hoffman, R.S., Goldfrank's Toxicologic Emergencies 6<sup>th</sup> Ed. (1998)., McGraw Hill, New York, N.Y., p 566].
36. Lima DRA. Farmacologia das secreções do aparelho respiratório. Descongestionantes nasais. Expectorantes e mucolíticos. Béquicos. *In: Silva P (Ed.): Farmacologia. 3ª ed. Editora Guanabara; Rio de Janeiro. 1989; pp.666.*
37. Peterson RG, Rumack BH. Treatment of acute acetaminophen poisoning with N - acetylcysteine. *JAMA* 1977;237:2406.
38. HoldinessMR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:123-34.
39. Braga PC, Allegra. *Drugs in Bronchial Mucology*. Raven Press (ed). 1989; pp 77-102.

Nº. do lote, data da fabricação e data da validade: vide embalagem externa.

Registro MS-1.0084.0075  
Farm. Resp.: Dr. Helcio Garcia de Souza - CRF - SP 37.345

**Fabricado por:**

Zambon S.p.A  
Via della Chimica, 9, Vicenza - Itália

**Importado e distribuído por:**

ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.  
Rua Descampado, 63 - Vila Vera  
CEP: 04296-090 - São Paulo / SP  
CNPJ nº 61.100.004/0001-36  
Indústria Brasileira  
® Marca Registrada

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

