



**Fluimucil®**

**Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda**  
**Solução Nasal**  
**11,50 mg - acetilcisteína**





## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Fluimucil®**  
**acetilcisteína**

### APRESENTAÇÃO

Solução nasal. Frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizadora.

### USO NASAL

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**

### COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de solução nasal contém:

acetilcisteína.....11,50mg  
Excipientes: ditiotreitol, cloreto de sódio, edetato dissódico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio, aroma de menta, álcool etílico, água purificada.....q.s.p. 1 mL  
Cada 20 jatos (nebulizações) equivalem a 1 mL.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado nos processos congestivos e/ou obstrutivos das cavidades nasais e paranasais. Rinites, principalmente com exsudatos mucopurulentos e de resolução lenta, e rinites crônicas.

Reações flogísticas após intervenções cirúrgicas nas cavidades nasais e paranasais.

**Fluimucil®** solução nasal é eletivamente indicado para crianças acometidas por processos congestivos das cavidades nasais e, devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento, salvo em situações especiais.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### A acetilcisteína em otorrinolaringologia

Um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia de acetilcisteína com nebulizador por via nasal quatro vezes ao dia em 60 indivíduos com diagnóstico de rinite alérgica. Acetilcisteína era o único tratamento utilizado em um período de dois meses. Os participantes que usaram acetilcisteína relataram menos obstrução nasal, coceira no nariz e rinorreia quando comparados com os que receberam placebo, embora a diferença fosse significativa ( $p=0,028$ ) só no último sintoma (Bousquet J, 2000).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

O princípio ativo do **Fluimucil®** é a acetilcisteína, que exerce intensa ação mucolítico-fluidificante das secreções mucosas e mucopurulentas, despolimerizando os complexos mucoprotéicos e os ácidos nucleicos que dão viscosidade ao escarro e às outras, além de melhorar a depuração mucociliar. Estas atividades tornam **Fluimucil®** 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. 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). O 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.

A acetilcisteína tem demonstrado ser essencial no controle de várias condições patológicas relacionadas ao stress oxidativo, como bronquite aguda e bronquite crônica.

A eficácia terapêutica da acetilcisteína nos processos inflamatórios nasais como a rinite é interpretada como sendo devida a sua ação farmacológica. A redução da viscosidade do muco facilita a remoção e evita a evolução para a infecção (sinusite).

O efeito antiinflamatório/antioxidante ocorre através da cisteína, precursora da glutatona. A cisteína é considerada um dos mais importantes antioxidantes presentes na célula, agindo através da inibição da quimiotaxia de neutrófilos.

A acetilcisteína inibe a produção de citocinas induzidas por lipopolissacarídeos ou CD40L das células dendríticas, uma linhagem celular especializada muito importante nas doenças alérgicas. A acetilcisteína inibe a expressão de moléculas coestimuladoras que liberam sinais necessários para a ativação dos linfócitos T.

Foi demonstrado que a rinite alérgica e a asma são doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas, onde uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e o mecanismo antioxidante endógeno estão presentes. Conclui-se que uma terapia antioxidante pode ser benéfica.

Os dados *in vitro* da acetilcisteína na função celular do sistema imune, e em particular os dados recentes das células dendríticas e eosinófilos humanos, apontaram que a administração isolada de acetilcisteína na mucosa nasal pode ter um efeito antiinflamatório/antioxidante em condições alérgicas. A administração tópica diretamente no tecido inflamado torna o efeito possível devido à alta concentração local, além de efeito imunomodulador.

#### Farmacocinética

**Fluimucil®** nasal pode ser absorvido sistemicamente através da mucosa nasal e do trato gastrointestinal após administração intranasal.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida a acetilcisteína e/ou demais componentes de sua formulação.

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

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças menores de 2 anos.





## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A presença de odor sulfúreo (enxofre) não indica alteração no medicamento, pois é característico do princípio ativo contido no mesmo. A administração de acetilcisteína, principalmente no início do tratamento, pode fluidificar a secreção brônquica e aumentar seu volume. Se efetivamente o paciente não conseguir expectorar, pode ser realizada a drenagem postural e/ou outras medidas para drenagem de secreção.

### Uso em idosos

Devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento, salvo em situações especiais.

### Uso pediátrico

Devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento, salvo em situações especiais.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças menores de 2 anos.**

### Pacientes portadores de asma brônquica

Devem ser rigorosamente controlados durante o tratamento; se ocorrer broncoespasmo, suspender o tratamento imediatamente e consultar seu médico.

**Fluimucil®** não interfere na habilidade de dirigir e operar máquinas enquanto estiver fazendo uso do medicamento.

### Gravidez e lactação

Há escassez de dados clínicos sobre mulheres expostas à acetilcisteína durante a gravidez. Estudos com animais não sugerem nenhum efeito nocivo, direto ou indireto, sobre a gravidez, desenvolvimento embrionico-fetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal.

Não há estudos que demonstrem a presença de acetilcisteína no leite materno, não sendo aconselhado o seu uso durante a amamentação.

O medicamento só deve ser usado durante a gravidez e lactação depois da avaliação de risco-benefício.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em geral, **Fluimucil®** nasal pode ser administrado junto com outros medicamentos vasoconstritores comumente utilizados.

Houve aumento da absorção de medicamentos peptídicos como a calcitonina por via nasal, quando administrados concomitantemente com acetilcisteína também por via nasal em animais.

### Interações com exames laboratoriais

A acetilcisteína pode interferir no método de ensaio colorimétrico de mensuração do salicilato e interferir também no teste de cetona na urina.

### Interações com alimentos

Por ser de uso nasal não há interferência entre **Fluimucil®** nasal e alimentos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Fluimucil®** nasal é válido por 24 meses.

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

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, válido por 20 dias.**

**Fluimucil®** é um líquido incolor, com um leve odor de menta com fundo levemente sulfúreo, que é característico da acetilcisteína.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

Adultos: 2 a 3 jatos (nebulizações) em cada narina de 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças acima de 2 anos: 1 a 2 jatos (nebulizações) em cada narina de 3 a 4 vezes ao dia.

### Modo de usar

- Antes de usar **Fluimucil®** nasal, assoe o nariz suavemente;

- Abra o frasco e descarte a tampa a ser substituída;

- Rosqueie a válvula “pump” no frasco;

- Remova a tampa de proteção da válvula “pump” para administrar o medicamento;

- Na primeira vez em que usar **Fluimucil®** nasal ou quando houver interrupção do uso por mais de uma semana, pressione a válvula 2 ou 3 vezes até notar uma névoa fina sendo liberada. Isto promove o preenchimento interno da válvula “pump” para maior precisão da dose;

- Tape uma narina com os dedos e posicione a extremidade da válvula “pump” próxima da outra narina, mantendo o frasco sempre em posição vertical. A válvula “pump” não deve ser introduzida no interior da narina para evitar contaminação;

- Pressione o frasco firme e rapidamente. Aplique o número de jatos conforme a dose recomendada. Respire através da boca e repita o procedimento na outra narina;

- Terminada a administração, limpe a válvula “pump” com papel absorvente. Não use água para limpá-la porque acelera a degradação do medicamento;

- Recoloque a tampa de proteção para guardar o medicamento.

Se o paciente deixou de administrar uma dose, deverá fazê-la o quanto antes e, administrar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem dobrar a dose.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. **Fluimucil®** geralmente é bem tolerado. Até o momento, ainda não são conhecidas a intensidade e a frequência das reações adversas de **Fluimucil® Nasal**.

Caso ocorra a utilização de doses excessivas do medicamento recomenda-se a imediata supervisão médica do paciente.

### Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)).





Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### 10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose até o momento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 7011 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)) em casos de dúvidas.**

#### III- DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.0084.0075

Farmacêutica Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues - CRF-SP 56.769

**Fabricado por:**

SANOFI MEDLEY Farmacêutica Ltda

Rua Conde Domingos Papaiz, 413

Jardim Natal – Suzano/SP

CNPJ nº. 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

**Registrado por:**

**ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.**

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E – 5º Andar

Vila Olímpia – São Paulo – SP

CEP: 04543-011

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

**SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.**

**Zambon LINE**

**0800 0177011**

[www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/10/2019



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bousquet J. Effects of a nasal solution of N-acetylcysteine on inflammatory mediators in patients suffering from perennial allergic rhinitis. Single centre, randomised, double blind, placebo-controlled study. Study Report - Protocol W: 7117KAOF01. Zambon France. 2000. 77 páginas.

BPSFLUNASV7



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0278565/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica (Versão Inicial)	VPS1	<b>Fluimucil®</b> Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
06/03/2014	0160696/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	0085387/14-9	Inclusão de local de embalagem secundária ( <b>Fluimucil®</b> Nasal)	-	Dizeres Legais	VPS2	<b>Fluimucil®</b> Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
17/06/2015	0534857/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS3	<b>Fluimucil®</b> Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
12/01/2017	0060610/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2016	2385335/16-2	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise ( <b>Fluimucil®</b> Nasal)	12/12/2016	Dizeres Legais	VPS4	<b>Fluimucil®</b> Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
19/09/2018	0911492/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS5	<b>Fluimucil®</b> Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
15/03/2019	0231926/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Reações Adversas	VPS6	<b>Fluimucil®</b> Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
			11/10/2016	2385335/16-2	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise (Fluimucil® Nasal)	12/12/2016	Dizeres Legais		



31/10/2019	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	HMP – Alteração de Razão Social do Local de Fabricação.	-	Dizeres Legais	VPS7	<b>Fluimucil</b> <sup>®</sup> Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
------------	---	---	---	---	---	---	----------------	------	--



**Fluimucil<sup>®</sup>**

**Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda**  
**Solução Injetável**  
**100 mg/mL - acetilcisteína**





## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Fluimucil®**  
**acetilcisteína**

### APRESENTAÇÃO

Solução injetável. Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.

### USO INJETÁVEL INTRAVENOSO E USO INALATÓRIO USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS (EXCETO USO INTRAVENOSO)

### COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução contém:

acetilcisteína.....100 mg

Excipientes: edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injeção.....q.s.p. 1 mL

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este é um medicamento indicado quando se tem dificuldade para expectorar e há muita secreção densa e viscosa, tais como: bronquite aguda, bronquite crônica simples e suas exacerbações, enfisema, pneumonia, atelectasias pulmonares, fibrose cística (mucoviscidose) - doença hereditária que produz muco espesso. Também é indicado como antídoto na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Comparação da administração intravenosa e oral

A acetilcisteína por via intravenosa tem um pico máximo de concentração em plasma até 20 vezes maior que uma dose semelhante por via oral (Borgstrom L e cols. 1986). A maior disponibilidade de acetilcisteína por via intravenosa acontece tanto na forma total como reduzida e poderia ser atribuída à ausência do metabolismo hepático de primeira passagem que acontece após a administração oral (Olsson B e cols. 1988).

#### Intoxicação por paracetamol

A acetilcisteína é recomendada como antídoto para a superdose de paracetamol com possível risco de toxicidade hepática (Wolf SJ e cols. 2007). Estudo comparou 100 casos de intoxicação por paracetamol tratados com acetilcisteína intravenosa e 57 casos que receberam unicamente tratamento de suporte (Prescott LF e cols. 1979). Demonstrou-se uma redução importante da toxicidade hepática grave (58% suporte a 2% no grupo acetilcisteína) quando o tratamento foi administrado nas primeiras 10 horas após a ingestão de paracetamol.

Em um estudo de coorte que avaliou 4084 pacientes intoxicados por paracetamol, foram comparados os pacientes que receberam regime de acetilcisteína por via oral (regime de 72 horas) e por via intravenosa (regime de 20 h). Os pacientes que receberam tratamento endovenoso nas primeiras 12 horas após a ingestão de paracetamol tiveram menor toxicidade hepática (RR 0,54, CI<sub>95%</sub> 0,38 a 0,75 às 4 horas; RR 0,84, CI<sub>95%</sub> 0,71 a 1,00 às 12 horas e 12 minutos). Entre 12 e 18 horas após a ingestão de paracetamol, o tratamento endovenoso com acetilcisteína diminuiu a toxicidade hepática de forma semelhante ao tratamento oral. Ainda é destacada a vantagem de poder utilizar o tratamento endovenoso em pacientes que apresentam vômitos (Yarema MC e cols. 2009). Em estudo com pacientes pediátricos, a acetilcisteína intravenosa por 52 horas mostrou eficácia semelhante ao regime com acetilcisteína oral por 72 horas (Perry HE e Shannon MW. 1998).

#### A acetilcisteína na Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto

Estudo controlado em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto avaliou 32 pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa e 29 que receberam placebo por infusão contínua nas 72 horas posteriores à sua admissão em terapia intensiva. Os pacientes que receberam acetilcisteína tiveram melhora rápida nos índices de oxigenação, com diminuição significativa no suporte ventilatório mecânico no segundo e terceiro dia de tratamento (Suter PM e cols. 1994).

#### Uso da acetilcisteína nas atelectasias pulmonares

Pacientes com atelectasias pulmonares foram tratados com lavagem broncoscópica com solução salina fisiológica e acetilcisteína na proporção de 7:3. Resultados radiológicos positivos foram vistos no seguimento de 48 dos 51 pacientes tratados. Houve completa regressão da atelectasia em 37 casos e regressão parcial em 11 casos. Entretanto, houve recorrência da atelectasia em 8 casos nas 48 horas seguintes (Perruchoud A e cols. 1980).

#### Instilação de acetilcisteína para a sinusite crônica

Uma solução da associação de 300 mg de acetilcisteína e 750 mg de tianfenicol foi usada para realizar instilação local após lavagem e drenagem dos seios paranasais em 498 pacientes com sinusite maxilar crônica. Os pacientes foram tratados até se obter uma lavagem limpa ou uma sinumanometria normal. Em 36,25% dos casos, houve regressão completa do quadro de sinusite crônica, sem necessidade de intervenções adicionais, inclusive cirúrgicas (Bertrand B e Eloy P. 1993).

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacodinâmica

O princípio ativo do **Fluimucil®** é a acetilcisteína, que exerce intensa ação mucolítico-fluidificante das secreções mucosas e mucopurulentas, despolimerizando os complexos mucoproteicos e os ácidos nucleicos que dão viscosidade ao escarro e às outras secreções, além de melhorar a depuração mucociliar. Estas atividades tornam **Fluimucil®** 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 ativadas. 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). O 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, incluindo o paracetamol.

O paracetamol exerce sua ação citotóxica pelo empobrecimento progressivo de GSH. A acetilcisteína desempenha seu principal papel mantendo níveis adequados de GSH, contribuindo, assim para a proteção celular. Portanto a acetilcisteína é um antídoto específico para intoxicação por paracetamol.

A acetilcisteína reduz a toxicidade hepática do NAPQI (N-acetil-p-benzoquinonaimina), o metabólito intermediário altamente reativo após a ingestão de uma alta dose de paracetamol, pelos seguintes mecanismos:

A acetilcisteína atua como um precursor para a síntese de glutatona e, portanto, mantém a glutatona celular em um nível suficiente para inativar o NAPQI. Acredita-se que este seja o principal mecanismo pelo qual a acetilcisteína atua nos estágios iniciais da toxicidade do paracetamol, com benefício observado principalmente em pacientes tratados dentro de 8-10 horas após a superdosagem.

Quando o tratamento com acetilcisteína é iniciado mais de 8 a 10 horas após a superdosagem de paracetamol, a sua eficácia na prevenção da hepatotoxicidade (com base nos indicadores séricos) diminui progressivamente com o prolongamento do intervalo de tratamento com overdose (o tempo entre a superdosagem de paracetamol e o início do tratamento).

A acetilcisteína demonstrou ser ainda eficaz quando a perfusão é iniciada até 12 horas após a ingestão de paracetamol, quando a maior parte do analgésico terá sido metabolizada no seu metabólito reativo. Nesse estágio, acredita-se que a acetilcisteína atue reduzindo os grupos tiol oxidados nas enzimas-chave.

Há evidências de que ainda pode ser benéfico quando administrado até 24 horas após a superdosagem. Nesta fase tardia da hepatotoxicidade do paracetamol, os efeitos benéficos da acetilcisteína podem ser devidos à sua capacidade de melhorar a hemodinâmica sistêmica e o transporte de oxigênio, embora o mecanismo pelo qual isso possa ocorrer ainda não tenha sido determinado.

## **Farmacocinética**

### **- Absorção**

#### **Administração Oral**

Em humanos, a acetilcisteína é completamente absorvida após administração oral. Devido ao metabolismo na parede intestinal e o efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da acetilcisteína ingerida oralmente é muito baixa (cerca de 10%). Não foram referidas diferenças entre as várias formas farmacêuticas. Em pacientes com diferentes doenças respiratórias ou cardíacas, a concentração máxima no plasma é obtida entre uma e três horas após a administração e, os níveis permaneceram elevados por um período de 24 horas.

#### **Administração Intravenosa como Antídoto**

Após a infusão intravenosa, utilizando a modelagem de 20 horas, os níveis plasmáticos de acetilcisteína atingiram 300-900 mg / L poucos minutos após o início da infusão, diminuindo para 11 - 90mg / L no final da infusão.

### **- Distribuição**

A acetilcisteína é distribuída na forma não metabolizada (20%) e metabolizada - ativa (80%) e, pode ser encontrada principalmente no fígado, rins, pulmões e secreções brônquicas.

O volume de distribuição da acetilcisteína varia de 0,33 a 0,47 L/kg. A ligação às proteínas é de cerca de 50% após 4 horas da administração da dose e cai para 20% em 12 horas.

Não há informações sobre se a acetilcisteína atravessa a barreira hematoencefálica ou se é excretada no leite materno.

A acetilcisteína atravessa a placenta.

### **- Metabolismo**

A acetilcisteína passa por um metabolismo rápido e extensivo na parede intestinal e fígado após a administração oral.

O composto resultante, cisteína, é considerado o metabólito ativo. Após essa fase de transformação, a acetilcisteína e a cisteína compartilham a mesma via metabólica.

O *clearance* renal pode representar cerca de 30% do *clearance* total do organismo. Após a administração oral a meia vida terminal de acetilcisteína total é de 6,25 h.

### **- Excreção**

Após uma dose intravenosa única de acetilcisteína, a concentração plasmática de acetilcisteína total mostra um declínio poli-exponencial com uma semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) de 5,6 horas. A depuração renal foi definida em 0,11 litros / h / kg e pode representar cerca de 30% da depuração corporal total.

### **Linearidade / Não Linearidade**

A farmacocinética da acetilcisteína é proporcional à dose administrada no intervalo de dose entre 200-3200 mg / m<sup>2</sup> para AUC e C<sub>max</sub>.

### **Pacientes Pediátricos**

A meia-vida terminal média da acetilcisteína é maior nos neonatos (11 horas) do que nos adultos (5,6 horas)<sup>8,25</sup>. Nenhuma informação está disponível em outras faixas etárias.

### **Insuficiência Hepática**

Em indivíduos com insuficiência hepática grave, associada a cirrose alcoólica (pontuação de 7-14 na escala de Child-Pugh) ou cirrose biliar primária ou secundária (5-7 na escala de Child-Pugh), a semi-vida de eliminação ( $T_{1/2}$ ) aumentou 80% a eliminação diminuiu em 30%, em comparação ao grupo controle 8. Insuficiência renal Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal.

### **Dados Pré Clínicos**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento. O tratamento com altas doses em ratos prenhes e coelhos não revelou evidência de comprometimento da fertilidade feminina ou dano ao feto devido à acetilcisteína. O tratamento de ratos machos durante 15 semanas com acetilcisteína a uma dose oral considerada suficiente em excesso, em comparação com a dose humana recomendada, não afetou a fertilidade ou o desempenho reprodutivo geral dos animais.





#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

##### Agente Mucolítico

Este medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida a acetilcisteína e/ou demais componentes de sua formulação.

Crianças abaixo de 2 anos de idade.

##### Antídoto

Não há contra-indicações para o tratamento da superdosagem de paracetamol com acetilcisteína.

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

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças menores de 2 anos exceto para uso intravenoso.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A presença de odor sulfúreo (enxofre) não indica alteração no medicamento, pois é característico do princípio ativo contido no mesmo. É recomendada precaução quando utilizado por pacientes com úlcera péptica ou histórico de úlcera, especialmente no caso de administração concomitante a outros medicamentos com conhecido efeito irritativo à mucosa gástrica.

A administração da acetilcisteína, principalmente no início do tratamento, pode fluidificar a secreção brônquica e aumentar seu volume. Se efetivamente o paciente não conseguir expectorar, pode ser realizada a drenagem postural e/ou outras medidas de drenagem de secreção.

Pacientes que sofrem de asma brônquica devem ser monitorados durante o tratamento. A acetilcisteína deve ser interrompida imediatamente se o paciente apresentar broncoespasmo e um tratamento apropriado deve ser iniciado.

Acetilcisteína deve ser administrada por via endovenosa por supervisão médica. Os efeitos indesejáveis de perfusão de acetilcisteína aparecem mais comumente se o medicamento é administrado muito rápido ou em quantidade excessiva. Portanto as indicações de posologia devem ser rigorosamente seguidas. **Fluimucil®** usado durante a inalação pode ser administrado concomitantemente com vasoconstritores e broncodilatadores comumente utilizados.

Recomenda-se que, no caso de administração concomitante para inalação com outros medicamentos, a solução seja preparada na hora e seja utilizada uma vez só para garantir que não haverá comprometimento da estabilidade química da mistura.

Deve-se ter cautela na administração de doses como antídoto em intoxicações por paracetamol em pacientes com peso corporal abaixo dos 40 kg por causa de possível risco de sobrecarga de líquido com consequente hiponatremia, convulsão e óbito. Portanto, recomenda-se seguir estritamente as orientações referentes à dosagem do produto.

A administração da acetilcisteína em doses como antídoto em intoxicações por paracetamol pode prolongar o tempo de protrombina (queda do índice de protrombina, elevação de INR ou RNI: relação normatizada internacional).

**Fluimucil®** contém 43 mg (1.9mmol) de sódio por ampola. Essa informação deve ser considerada em pacientes submetidos à dieta controlada de sódio.

Em casos muito raros, reações anafilatóides foram fatais. Após a administração parenteral, as reações de hipersensibilidade anafilatóide à acetilcisteína geralmente ocorrem entre 15 e 60 minutos após o início da infusão e, em muitos casos, os sintomas são aliviados com a interrupção da infusão. Um medicamento anti-histamínico pode ser necessário, e ocasionalmente podem ser necessários corticosteróides.

A maioria das reações anafilatóides pode ser controlada suspendendo-se temporariamente a infusão de acetilcisteína, administrando-se os cuidados de suporte apropriados e reiniciando-se a uma menor taxa de infusão. Uma vez que uma reação anafilatóide está sob controle, a infusão pode ser reiniciada normalmente a uma taxa de infusão de 50 mg / kg durante 4 horas, seguida pela infusão final de 16 horas (100 mg / kg durante 16 horas).

##### Uso em idosos

Devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento, salvo em situações especiais.

##### Uso pediátrico

Devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças menores de 2 anos exceto uso intravenoso.**

##### Pacientes portadores de asma brônquica

Devem ser rigorosamente controlados durante o tratamento; se ocorrer broncoespasmo, o tratamento deverá ser suspenso imediatamente.

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.

**Fluimucil®** não interfere na habilidade de dirigir e operar máquinas enquanto estiver fazendo uso do medicamento. Ok

##### Fertilidade

Não há informação disponível sobre o efeito da acetilcisteína na fertilidade humana.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos com relação à fertilidade para humanos nas doses recomendadas.

##### Gravidez e lactação

Há escassez de dados clínicos sobre mulheres expostas à acetilcisteína durante a gravidez. Estudos com animais não sugerem nenhum efeito nocivo, direto ou indireto, sobre a gravidez, desenvolvimento embrionico-fetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal.

Não há informações disponíveis sobre a excreção pelo leite materno, por isso não se recomenda utilizar este medicamento durante esta fase.

O produto só deve ser usado durante a gravidez e lactação depois de cuidadosa avaliação de risco-benefício.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos. Ok

Acetilcisteína não deve ser administrada concomitantemente com fármacos antitussígenos, pois a redução do reflexo da tosse pode levar ao acúmulo de secreções brônquicas.

A administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína tem mostrado hipotensão significante e aumento da dilatação da artéria temporal. Se houver necessidade de tratamento concomitante com nitroglicerina e acetilcisteína, os pacientes devem ser monitorados, pois pode ocorrer hipotensão, inclusive grave, devendo-se ter atenção para a possibilidade de cefaleias.

Avise seu médico ou farmacêutico se você usar medicamentos a base de nitrato, em conjunto com o uso de **Fluimucil®**.

Relatos de inativação de antibióticos com acetilcisteína foram encontrados apenas em estudos "in vitro" onde as substâncias foram misturadas diretamente. Portanto, dissolução (mistura) de formulações de acetilcisteína com outros medicamentos não é recomendada.

##### Interações com exames laboratoriais

A acetilcisteína pode interferir no método de ensaio colorimétrico de mensuração do salicilato e interferir também, no teste de cetona na urina.

##### Interações com alimentos

Por ser de uso injetável ou inalatório, não são conhecidas interferências entre o medicamento e alimentos.





## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Fluimucil®** é válido por 24 meses.

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

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após aberto, para uso injetável, o conteúdo da ampola deste medicamento deve ser utilizado imediatamente.**

**Após aberto, para uso inalatório e, se conservado sob refrigeração, válido por no máximo 24 horas.**

**Fluimucil®** é uma solução incolor e límpida de odor sulfúreo (enxofre), que é característico da acetilcisteína.

**Fluimucil®** excepcionalmente, tanto conservado na ampola aberta ou no nebulizador, pode adquirir uma coloração rosada, o que não significa que o medicamento perdeu sua atividade.

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

#### Uso intravenoso

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

#### Uso inalatório

A administração para inalação deve proceder da seguinte forma:

- Romper a ampola no local indicado, protegendo os dedos para não cortá-los conforme Instruções para abertura da ampola;
- Depositar a dose de **Fluimucil®** 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;
- Realizar a inalação pelo tempo determinado.

### Instruções para a abertura da ampola:

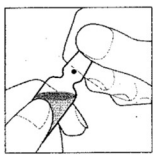


Figura 1

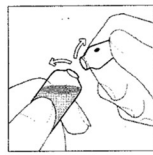


Figura 2

- Segure a ampola como indicado na figura 1;
- Pressione para baixo com os polegares posicionados local indicado pelo ponto, conforme figura 2.

### Posologia

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 intravenoso não como antídoto

**Fluimucil®** deve ser administrado através da infusão lenta em solução salina ou solução glicosada 5%.

- Adultos: 1 ampola, 1 ou 2 vezes por dia;
- Crianças acima de 2 anos: meia ampola, 1 ou 2 vezes por dia.

#### Uso intravenoso como antídoto

Na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol, a terapia com acetilcisteína deve ser iniciada o quanto antes. O tratamento deve ser iniciado dentro de 0 a 8 horas da ingestão do paracetamol. Para uma administração de acetilcisteína durante 15 horas após a superdosagem de paracetamol, o tratamento é praticamente ineficaz, mas há evidência na literatura de um tratamento bem sucedido 16 - 24 horas após a ingestão de paracetamol.

A injeção é administrada por infusão intravenosa.

A infusão deve ser realizada lentamente para reduzir o risco de efeitos indesejáveis.

Para o tratamento como antídoto são recomendados os seguintes esquemas de tratamento:

#### Pacientes com peso corporal $\geq 40$ kg

- Dose de ataque: 150 mg/kg em 200 mL de solução por 60 min;
- Segunda dose: 50 mg/kg em 500 mL por 4 horas;
- Terceira dose: 100 mg/kg em 1000 mL por 16 horas.

#### Pacientes com peso corporal $\geq 20$ a 40 kg

- Dose de ataque: 150 mg/kg em 100 mL de solução por 60 min;
- Segunda dose: 50 mg/kg em 250 mL por 4 horas;
- Terceira dose: 100 mg/kg em 500 mL por 16 horas.

#### Pacientes com peso corporal abaixo de 20 kg

A solução deve ser compatível (5% dextrose em água, 0,45% cloreto de sódio ou água para injeção).

- Dose de ataque: 150 mg/kg em 3 mL/kg de solução por 60 min;
- Segunda dose: 50 mg/kg em 7 mL/kg por 4 horas;
- Terceira dose: 100 mg/kg em 14 mL/kg por 16 horas.

#### Uso inalatório

- Nebulização (**adultos e crianças acima de 2 anos**): 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;

- Instilações endotraqueal ou endobrônquicas (**adultos e crianças acima de 2 anos**): 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.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas pós-comercialização. Sua frequência não é conhecida (não pode ser estimada através dos dados disponíveis).

**Uso inalatório:** hipersensibilidade, broncoespasmo, rinite, estomatite, vômito, náusea, urticária, *rash* (erupção cutânea) e prurido.

**Uso intravenoso:** choque anafilático, reação anafilática, reação anafilatóide, hipersensibilidade, taquicardia, broncoespasmo, dispneia, vômito, náusea, angioedema, urticária, rubor, erupção cutânea, prurido, edema facial, hipotensão e tempo prolongado de protrombina.

Em casos raríssimos houve relato de reações severas da pele, como síndrome de *Stevens-Johnson* e síndrome de *Lyell*, com relação temporal com a administração da acetilcisteína. Na maioria dos casos havia envolvimento provável de, pelo menos uma droga co-suspeita na provocação da síndrome muco-cutânea relatada.

Por isso, é preciso consultar o médico assim que ocorrer alguma nova alteração na pele ou em membranas mucosas, onde nesse caso a acetilcisteína deve ser interrompida imediatamente.

Alguns estudos relatam uma diminuição da taxa de agregação plaquetária na presença de acetilcisteína. A significância clínica dessa reação ainda não foi definida.

### Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br))

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

### Uso intravenoso

Os sintomas da superdosagem são semelhantes, mas são mais graves do que os observados em caso de ocorrência de reações adversas.

O tratamento da superdosagem baseia-se na descontinuação imediata da administração da infusão e tratamento sintomático e ressuscitação. Não há antídoto específico. A acetilcisteína é dialisável.

### Uso inalatório

Não há relato de casos de superdosagem por via inalatória.

Teoricamente, quando a acetilcisteína é administrada em altas doses, pode ocorrer um alto grau de liquefação de secreções mucopurulentas, especialmente em pacientes com reflexo tussígeno ou expectoração inadequados.

### População pediátrica

Os mesmos sintomas e tratamento aplicam-se à população pediátrica.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 70 11 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)) em casos de dúvidas.**

## III- DIZERES LEGAIS

Registro MS -1.0084.0075

Farmacêutica Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues - CRF-SP 56.769

### Fabricado por:

ZAMBON S.p.A

Via della Chimica, 9, Vicenza - Itália

### Importado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E – 5º Andar

Vila Olímpia – São Paulo – SP

CEP: 04543-011

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Zambon LINE

0800 0177011

[www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/01/2019



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bertrand B, Eloy P. Temporary nasosinusal drainage and lavage in chronic maxillary sinusitis. Statistical study on 847 maxillary sinuses. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993 Nov;102 (11):858-62.

Borgstrom L, et al: Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31: 217-222.





- Olsson B, et al: Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 77-82.
- Perruchoud A, et al. Atelectasis of the lung: bronchoscopic lavage with acetylcysteine. Experience in 51 patients. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1980;111:163-8.
- Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine in acetaminophen overdose: results of an open-label, clinical trial. *J Pediatr.* 1998 Jan;132(1):149-52.
- Prescott LF, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979 Nov 3;2(6198):1097-100.
- Suter PM, et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest.* 1994 Jan;105(1):190-4.
- Wolf SJ, et al. Clinical policy: critical issues in the management of patients presenting to the emergency department with acetaminophen overdose. American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med.* 2007 Sep;50 (3):292-313.
- Yarema MC, et al. Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med.* 2009 Oct;54(4):606-14.
- CHM Paracetamol overdose. New guidance on use of intravenous acetylcysteine. 03 September 2012  
<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205195633/http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/C/ON178225> Last access on 13/01/2018.
- DRUGDEX® Evaluations, MICROMEDEX- Drug Summary, Acetylcysteine, 2018.
- MHRA. Paracetamol overdose: Acetylcysteine Core Summary of Product characteristics. September 2012  
<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141206113129/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/drugsafetymessage/con178657.pdf> Last access on 13/01/2018.
- Martindale. The Complete Drug Reference. Volume A, Drugs monographs, 39th Edition , 2008, 1685-1687.
- Teratogenicity study of N-acetyl-L-cysteine administered by oral route to rats. Internal report. Zambon SpA Milano (Italy).
- Teratogenicity study of N-acetyl-L-cysteine administered by oral route in rabbits. Internal report. Zambon SpA Milano (Italy).
- Wiest DB, Jenkins D. Antenatal Pharmacokinetics and placental transfer of N- acetylcysteine in chorioamnionitis for fetal neuroprotection. *The Journal of Paediatrics* 2014, 165 (4): 672-677 e2 <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.044>  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347614005666> Last access on 18/01/2018.
- Fertility study in the female rat with N-Acetyl-L-Cysteine administered by oral route. Internal report. Zambon S.p.A. Milan (Italy).
- 28-week toxicity study in male and female rats and fertility study in the male rat with N- Acetyl-L-Cysteine administered by oral route. Internal report. Zambon S.p.A Milano (Italy).
- Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:217-222.  
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00606662> Last access on 04/09/2018.
- 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. <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF01061422?LI=true> Last access on 04/09/2018.
- Rodenstein D, De Coster A, Gazzaniga A. Pharmacokinetics of oral acetylcysteine: absorption, binding and metabolism in patients with respiratory disorders. *Clinical Pharmacokinetics*, 1978; 3: 247-254. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-197803030-00005> Last access on 04/09/2018.
- Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, Bearer CF, Gupta U. Placental transfer of N- acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*, Volume 35, Issue number 5, 1997: 447-451 <https://cwru.pure.elsevier.com/en/publications/placental-transfer-of-n-acetylcysteine-following-human-maternal-a-2> Last access on 10 September 2018.
- Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *International Journal of COPD* 2006; 1 (4): 1-10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707813/> Last access on 04/09/2018.
- Acute toxicity study of N-acetylcysteine in rats and mice. Internal report. Zambon SpA Research Laboratories Milano (Italy).
- Twelve week toxicity study in the rat on N-acetyl-L-cysteine administered by oral route. Internal report. Zambon SpA Milano (Italy).
- Fifty-two week toxicity study of N-acetyl-L-cysteine by oral route to dogs. Internal report. Zambon SpA Milano (Italy).

BPSFLUINJV6





### Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0278565/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica (Versão Inicial)	VPS1	<b>Fluimucil® Solução Injetável</b> Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
17/06/2015	0534857/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS2	<b>Fluimucil® Solução Injetável</b> Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
12/01/2017	0060610/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS3	<b>Fluimucil® Solução Injetável</b> Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
19/09/2018	0911492/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS4	<b>Fluimucil® Solução Injetável</b> Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
09/11/2018	1072505/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 3, 4, 5 e 10.	VPS5	<b>Fluimucil® Solução Injetável</b> Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
12/03/2019	0219283/19- 7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	RDC 73/2016 – Novo – Mudança de Parte de Embalagem Primária sem Contato com o Medicamento (Implementação Imediata).	24/01/2019	Item 8	VPS6	<b>Fluimucil® Solução Injetável</b> Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.



**Fluimucil<sup>®</sup>**

**Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda**

**Comprimido Efervescente  
200 mg e 600 mg – acetilcisteína**

**Granulado  
100, 200 mg e 600 mg – acetilcisteína**

**Xarope  
20 mg/mL e 40 mg/mL – acetilcisteína**





## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Fluimucil®**  
**acetilcisteína**

### APRESENTAÇÕES

#### USO ADULTO

Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem com 16 comprimidos efervescentes.  
Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem com 16 comprimidos efervescentes.  
Granulado sabor laranja para solução oral 200 mg. Embalagens com 6 e 16 envelopes de 5 g.  
Granulado sabor laranja para solução oral D 600 mg. Embalagem com 16 envelopes de 5 g.  
Xarope sabor morango com romã para uso oral 40 mg/mL. Embalagem com 120 mL + copo dosador.

#### USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

Granulado sabor laranja para solução oral 100 mg. Embalagem com 16 envelopes de 5 g.  
Xarope sabor framboesa para uso oral 20 mg/mL. Embalagem com 120 mL + copo dosador.

#### USO ORAL

### COMPOSIÇÃO

#### Comprimido efervescente

Cada comprimido efervescente de 200 mg contém:

acetilcisteína.....200 mg  
Excipientes: bicarbonato de sódio, ácido cítrico, aspartame, aroma de limão.....q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido efervescente de 600 mg contém:

acetilcisteína.....600 mg  
Excipientes: bicarbonato de sódio, ácido cítrico, aspartame, aroma de limão.....q.s.p. 1 comprimido

#### Granulados

Cada envelope de granulado de 100 mg contém:

acetilcisteína.....100 mg  
Excipientes: sacarina sódica, corante amarelo crepúsculo, sacarose, aroma de laranja, granulado de laranja.....q.s.p. 1 envelope

Cada envelope de granulado de 200 mg contém:

acetilcisteína.....200 mg  
Excipientes: sacarina sódica, corante amarelo crepúsculo, sacarose, aroma de laranja, granulado de laranja.....q.s.p. 1 envelope

Cada envelope de granulado D 600 mg contém:

acetilcisteína.....600 mg  
Excipientes: sacarina sódica, frutose, aroma de laranja, corante amarelo crepúsculo, talco, dióxido de silício coloidal.....q.s.p. 1 envelope

#### Xaropes

Cada 1 mL de xarope pediátrico contém:

acetilcisteína.....20 mg  
Excipiente: metilparabeno, benzoato de sódio, edetato dissódico, carmelose sódica, sacarina sódica, aroma de framboesa, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água purificada.....q.s.p. 1 mL

Cada 1 mL de xarope adulto contém:

acetilcisteína.....40 mg  
Excipiente: metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, carmelose sódica, sacarina sódica, sorbitol, aroma de grenadine (romã), aroma de morango, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água purificada.....q.s.p. 1 mL

Conteúdo de sacarose, frutose, sorbitol, sacarina sódica e aspartame por apresentação:

Apresentação	Quantidade por comprimido, envelope (5 g) e xarope (por mL):				
	Sacarose	Frutose	Sorbitol	Sacarina sódica	Aspartame
Comprimido efervescente 200 mg	-	-	-	-	20,00 mg
Comprimido efervescente 600 mg	-	-	-	-	20,00 mg
Granulado 100 mg	4,34 g	-	-	8,00 mg	-
Granulado 200 mg	4,24 g	-	-	8,00 mg	-
Granulado D 600 mg	-	4,32 g	-	12,00 mg	-
Xarope Pediátrico 20 mg/mL	-	-	-	0,40 mg	-
Xarope Adulto 40 mg/mL	-	-	120,00 mg	0,40 mg	-







## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado quando se tem dificuldade para expectorar e há muita secreção densa e viscosa, tais como: bronquite crônica e suas exacerbações, enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite aguda, pneumonia, colapso pulmonar/atelectasia e fibrose cística/mucoviscidose. Também é indicado como antídoto na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Bronquite aguda

Um estudo multicêntrico, prospectivo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia de acetilcisteína 200 mg 3x/dia via oral formulação granulada por 10 dias no tratamento de 215 pacientes com bronquite aguda. Os participantes foram divididos em três grupos de acordo com a presença ou ausência de doenças respiratórias crônicas (Brocard H. e cols, 1980). Os parâmetros avaliados (volume e viscosidade da secreção respiratória, intensidade da tosse e pico de fluxo expiratório) evidenciaram resultados favoráveis ao uso de acetilcisteína de modo significativo, em especial no grupo de participantes com bronquite aguda sem doença respiratória crônica prévia. Ressalta-se entre os dados do estudo o aumento inicial e transitório significativo de secreção respiratória entre os pacientes que utilizaram acetilcisteína. Entre os pacientes tratados apenas com antibióticos no grupo placebo, houve declínio gradual do volume de secreção desde o início do tratamento. Isso reforça a hipótese do efeito positivo de drenagem da secreção devido à fluidificação pelo uso de acetilcisteína (Brocard H. e cols, 1980).

#### Bronquite crônica

Pacientes com bronquite crônica foram avaliados em um estudo multicêntrico, prospectivo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo e, neste estudo foram incluídos 744 pacientes. Os parâmetros estudados foram: quantidade e viscosidade da secreção respiratória, dificuldade de expectoração, intensidade da tosse e episódios de exacerbação em um período de 6 meses. Os resultados positivos foram estatisticamente significantes em favor do grupo que usou acetilcisteína 200 mg 2x/dia formulação granulada via oral em todos os itens analisados (Multicenter Study Group, 1980).

Um outro estudo foi realizado em pacientes com bronquite crônica. Este estudo aberto e não comparativo avaliou 1392 pacientes (por protocolo) com diagnóstico de bronquite crônica em uso de acetilcisteína 200 mg 3x/dia formulação granulada via oral por 2 meses. Foram analisados viscosidade e aspecto da secreção respiratória, dificuldade de expectoração e intensidade da tosse (Tattersall A. B. e cols, 1983).

Após 2 meses de tratamento com acetilcisteína, observou-se uma melhoria na viscosidade da expectoração em 80% dos casos, do caráter da expectoração em 59%, da dificuldade para expectorar em 74% e da gravidade da tosse em 71%. Os resultados confirmam a eficácia da acetilcisteína sobre os parâmetros relacionados com a hipersecreção brônquica. Para além de toda a sintomatologia clínica referida, o desenvolvimento da bronquite crônica é frequentemente associado à existência de exacerbações agudas recorrentes do seu processo brônquico, as quais determinam um agravamento da referida sintomatologia (Tattersall A. B. e cols, 1983).

A microbiota existente na secreção respiratória foi avaliada em um estudo aberto com 22 fumantes sem bronquite crônica, 19 fumantes com bronquite crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica e 14 não fumantes saudáveis, através de broncoscopia e cultura de escovado brônquico com escova protegida. O uso de acetilcisteína por via oral foi considerado na análise. Não se verificou diferença estatisticamente significante em faixas mais baixas na porcentagem de indivíduos com cultura positiva entre os grupos. Entre os fatores analisados, o uso de acetilcisteína via oral foi o único fator independente a influenciar os resultados bacteriológicos. O grupo de pacientes com obstrução crônica das vias aéreas em uso de acetilcisteína via oral teve uma porcentagem menor estatisticamente significante de culturas bacterianas positivas quando comparado ao mesmo grupo que não fazia uso da medicação (Riise GC e cols, 1994).

#### A acetilcisteína na pediatria

A acetilcisteína em crianças foi avaliada em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Este estudo avaliou a acetilcisteína via oral em 50 crianças com infecção aguda das vias respiratórias. Além do tratamento com antibiótico, as crianças recebiam acetilcisteína via oral na forma granulada com dose ajustada para idade (100 mg até 2 anos, 200 mg entre 2 e 4 anos e 300 mg acima de 4 anos) ou placebo por 6 dias. Verificaram-se diferenças estatisticamente significantes dos parâmetros estudados (febre, ruídos respiratórios e tosse) em favor do uso da acetilcisteína (Biscatti G. e cols, 1972).

#### Intoxicação por paracetamol

Diversos estudos clínicos realizados mostraram o efeito protetor da acetilcisteína sobre o fígado dos pacientes intoxicados por paracetamol (Pettersson R.G. e cols, 1977; Prescott L.F. e cols, 1977, 1981; Rumack B.H. e cols, 1981; Harrison P.H. e cols, 1990).

Um estudo retrospectivo descreve o desfecho de 2540 pacientes suspeitos de overdose de paracetamol. Os pacientes foram tratados com uma dose oral inicial de 140mg/kg de acetilcisteína seguida por doses de 70 mg/kg a cada 4 horas por 3 dias. Hepatotoxicidade foi verificada em 6,1% dos pacientes que tiveram o esquema de tratamento de acetilcisteína por via oral iniciado até 10 horas após a ingestão de paracetamol e em 26,4% dos pacientes quando a acetilcisteína foi iniciada entre 10 e 24 horas. Entre os pacientes de alto risco que tiveram o esquema de acetilcisteína iniciado entre 16 e 24 horas após a ingestão de paracetamol, 41% desenvolveram hepatotoxicidade. Quando iniciada até 8 horas após a ingestão de paracetamol, a acetilcisteína exerceu efeito hepatoprotetor independente da concentração sérica de paracetamol (Smilkstein MJ. e cols, 1988).

#### Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, duplo-mascarado, controlado por placebo avaliou 123 pacientes com exacerbação aguda de DPOC. Duas doses de acetilcisteína foram utilizadas (1200 mg/dia e 600 mg/dia) com o objetivo principal de avaliar a proporção de pacientes com proteína C reativa (PCR) em níveis normais após 10 dias de tratamento. (Zuin R. e cols, 2005).

Entre os pacientes com PCR em níveis aumentados, uma maior proporção estatisticamente significante de pacientes que tomaram acetilcisteína tiveram seus níveis séricos de PCR normalizados após 10 dias. O uso de 1200 mg/dia de acetilcisteína foi mais eficaz que o uso de 600 mg/dia. Ambas as dosagens foram mais eficazes que placebo na melhora clínica e de função pulmonar avaliada por pico de fluxo expiratório. É especulado que o efeito de acetilcisteína nos marcadores inflamatórios pode ser devido às propriedades mucolítica e antioxidante (Zuin R. e cols, 2005).

#### Fibrose Cística

Pacientes com fibrose cística foram avaliados em um estudo aberto com 76 pacientes entre crianças e adultos. Este estudo analisou a utilização de acetilcisteína via oral em doses variadas de acordo com a idade após a utilização de acetilcisteína inalatória por pelo menos 1 ano (Stephan U. e cols, 1980).

Foram analisados aspectos como tosse, características da secreção respiratória, radiografia de tórax e percentis de peso e altura. Concluiu-se que após a troca da via de administração da acetilcisteína de inalatória para oral:

- Os sintomas respiratórios melhoraram ou se mantiveram inalterados;
- A acetilcisteína via oral pode substituir a via inalatória quando o tratamento não estiver se mostrando eficaz;
- Mesmo que o tratamento via inalatória esteja sendo eficaz, o tratamento via oral é pelo menos não inferior;
- A administração via oral tem vantagens relacionadas à facilidade de aplicação da medicação, menor custo e ausência dos eventos adversos comuns às medicações de uso inalatório.





### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### 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 nucleicos que dão viscosidade ao escarro e às 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). O 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, incluindo o paracetamol.

O paracetamol exerce sua ação citotóxica pelo empobrecimento progressivo de GSH. A acetilcisteína desempenha seu principal papel mantendo níveis adequados de GSH, contribuindo, assim para a proteção celular. Portanto a acetilcisteína é um antídoto específico para intoxicação por paracetamol.

#### Farmacocinética

##### - Absorção

Em humanos, a acetilcisteína é completamente absorvida após administração oral. Devido ao metabolismo na parede intestinal e o efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da acetilcisteína ingerida oralmente é muito baixa (cerca de 10%). Não foram referidas diferenças entre as várias formas farmacêuticas. Em pacientes com diferentes doenças respiratórias ou cardíacas, a concentração máxima no plasma é obtida entre duas a três horas após a administração e os níveis permaneceram elevados por um período de 24 horas.

##### - Distribuição

A acetilcisteína é distribuída na forma não metabolizada (20%) e metabolizada - ativa (80%) e pode ser encontrada principalmente no fígado, rins, pulmões e secreções brônquicas.

O volume de distribuição da acetilcisteína varia de 0,33 a 0,47 L/kg. A ligação às proteínas é de cerca de 50% após 4 horas da administração da dose e cai para 20% em 12 horas.

##### - Metabolismo

A acetilcisteína passa por um metabolismo rápido e extensivo na parede intestinal e fígado após a administração oral.

##### - Excreção

O composto resultante, cisteína, é considerado o metabólito ativo. Após essa fase de transformação, a acetilcisteína e a cisteína compartilham a mesma via metabólica.

O clearance renal pode representar cerca de 30% do clearance total do organismo. Após a administração oral a meia vida terminal de acetilcisteína total é de 6,25 h.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à acetilcisteína e/ou demais componentes de sua formulação.

**Não há contraindicações para o tratamento de overdose de paracetamol com acetilcisteína.**

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

**Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos.**

### 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES

A presença de odor sulfúreo (enxofre) não indica alteração no medicamento, pois é característico do princípio ativo contido no mesmo.

É recomendada precaução quando utilizado por pacientes com úlcera péptica ou histórico de úlcera, especialmente no caso de administração concomitante a outros medicamentos com conhecido efeito irritativo à mucosa gástrica.

A administração de acetilcisteína, principalmente no início do tratamento, pode fluidificar a secreção brônquica e aumentar seu volume. Se efetivamente o paciente não conseguir expectorar, deve ser realizada a drenagem postural, aspiração brônquica e/ou outras medidas de drenagem de secreção.

#### Uso em idosos

Devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento, salvo em situações especiais.

#### Uso pediátrico

Agentes mucolíticos podem induzir obstrução respiratória em crianças abaixo de 2 anos. Devido às características fisiológicas das vias aéreas nessa faixa etária, a habilidade de expectorar pode ser limitada. Portanto agentes mucolíticos não devem ser utilizados em crianças com menos de 2 anos de idade.

**Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos.**

**Pacientes portadores de asma brônquica** devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento se ocorrer broncoespasmo, suspender a acetilcisteína imediatamente e iniciar tratamento adequado.

Acetilcisteína pode afetar moderadamente o metabolismo da histamina, portanto deve-se ter cautela quando administrar o produto para tratamento a longo prazo em pacientes com intolerância à histamina, uma vez que os sintomas de intolerância podem ocorrer (dor de cabeça, rinite vasomotora e prurido).

O paciente que utiliza **Fluimucil**<sup>®</sup> pode dirigir e operar máquinas, pois o medicamento não diminui a atenção e o estado de vigília do paciente.

#### Gravidez e lactação

Há escassez de dados clínicos sobre mulheres expostas à acetilcisteína durante a gravidez. Estudos com animais não sugerem nenhum efeito nocivo, direto ou indireto na toxicidade reprodutiva.

Como medida de precaução é preferível evitar o uso de **Fluimucil** durante a gravidez.

Não há informações disponíveis sobre o efeito da acetilcisteína na fertilidade humana. Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos com efeito à fertilidade em humanos nas dosagens recomendadas.





Não há informações disponíveis sobre a excreção de acetilcisteína e seus metabólitos pelo leite materno. O risco para o lactente não deve ser excluído.

O produto só deve ser usado durante a gravidez e lactação depois de cuidadosa avaliação de risco-benefício.

O risco para a criança amamentada não pode ser excluído.

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

**Fluimucil®** comprimido efervescente 200 mg e 600 mg: contém aspartame (fonte de fenilalanina). **Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.**

Atenção pacientes sob dietas restritivas de sódio: **Fluimucil®** em todas as apresentações de uso oral adulto e pediátrico contém sódio.

**Fluimucil®** granulado 100 mg e 200 mg: **Atenção diabéticos: Este medicamento contém SACAROSE (açúcar).** Pacientes com problemas hereditários de intolerância à frutose, má absorção da glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

**Fluimucil®** granulado D 600 mg: contém frutose e não deve ser utilizado em pacientes com intolerância hereditária à frutose. Esta apresentação deve ser utilizada com cautela por pacientes diabéticos.

**Fluimucil®** xarope 40 mg/mL contém sorbitol. Esta apresentação não deve ser utilizada em pacientes com intolerância hereditária à frutose. Esta apresentação deve ser utilizada com cautela por pacientes diabéticos.

**Fluimucil®** xarope 20 mg/mL e 40 mg/mL contém p-hidroxibenzoato (metilparabeno e propilparabeno). Estas substâncias podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

**Fluimucil®** não deve ser administrado concomitantemente com fármacos antitussígenos, pois a redução do reflexo tussígeno pode levar ao acúmulo de secreções brônquicas.

O uso de carvão ativado pode reduzir o efeito de **Fluimucil®**.

Dissolução de formulações de acetilcisteína com outros medicamentos não é recomendada.

Relatos de inativação de antibióticos com acetilcisteína foram encontrados apenas em estudos “*in vitro*” onde as substâncias foram misturadas diretamente. Portanto quando o tratamento com antibiótico oral for necessário é recomendado o uso de acetilcisteína oral 2 horas antes ou depois da administração.

A administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína causam hipotensão significante e aumento da dilatação da artéria temporal. Se houver necessidade de tratamento concomitante com nitroglicerina e acetilcisteína, os pacientes devem ser monitorados, pois pode ocorrer hipotensão, inclusive grave, devendo-se ter atenção para a possibilidade de cefaleias.

O uso concomitante de acetilcisteína e carbamazepina podem resultar em níveis subterapêuticos de carbamazepina.

### Alterações de exames laboratoriais

A acetilcisteína pode interferir no método de ensaio colorimétrico de mensuração do salicilato e interferir também no teste de cetona na urina.

### Interações com alimentos

Até o momento não foi relatada interação entre **Fluimucil®** e alimentos. Não há nenhuma indicação sobre a administração do produto antes ou após as refeições.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Fluimucil®** comprimido efervescente: válido por 24 meses.

**Fluimucil®** granulado 100mg: válido por 36 meses.

**Fluimucil®** granulado 200mg e 600mg: válido por 24 meses.

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

**Fluimucil®** xaropes: válido por 24 meses.

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

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Fluimucil® Xarope após aberto, válido por 14 dias**

**Fluimucil®** comprimido efervescente, apresenta-se sob a forma de comprimido branco, circular e efervescente, de odor sulfúreo (enxofre) e sabor cítrico de limão.

**Fluimucil®** granulado, apresenta-se sob a forma de pó cristalino de coloração alaranjada e sabor cítrico de laranja.

**Fluimucil®** xarope, apresenta-se através de uma solução incolor de leve odor sulfúreo, aroma de framboesa (xarope pediátrico) e morango com romã (xarope adulto).

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de Usar

**Fluimucil®** deve ser administrado somente por via oral.

**Fluimucil®** comprimido efervescente e granulado devem ser dissolvidos em meio copo d'água à temperatura ambiente e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução obtida.

O comprimido efervescente causa pouca efervescência ao ser dissolvido.

### Posologia

De maneira geral a posologia de **Fluimucil®** é de 9 a 15 mg/kg/dia.

Nas formas agudas, o período de tratamento é de 5 a 10 dias; nas formas crônicas, pode-se dar continuidade ao tratamento por alguns meses, a critério médico.

- Afecções pulmonares

Pediátrico (crianças acima de 2 anos):

**Fluimucil®** xarope pediátrico e granulado de 100 mg

Idade	Dose	Frequência
2 a 4 anos	100 mg (5 mL ou 1 envelope de granulado)	2 a 3 vezes ao dia ou a critério médico
Acima de 4 anos	100 mg (5 mL ou 1 envelope de granulado)	3 a 4 vezes ao dia ou a critério médico





Adultos:

**Fluimucil®** xarope adulto, granulados de 200 mg e D 600 mg e comprimido efervescente de 200 mg e 600 mg de maneira geral, 600 mg ao dia, conforme as seguintes recomendações:

Apresentação	Dose	Frequência
Xarope 40 mg/mL	600 mg (15 mL)	1 vez ao dia, de preferência à noite
Granulado 200 mg	200 mg (1 envelope)	2 a 3 vezes ao dia
Granulado D 600 mg	600 mg (1 envelope)	1 vez ao dia, de preferência à noite
Comprimido efervescente	200 mg (1 comprimido)	2 a 3 vezes ao dia
Comprimido efervescente	600 mg (1 comprimido)	1 vez ao dia, de preferência à noite

#### Indicações específicas para adultos e crianças:

- Complicação Pulmonar da Fibrose Cística

Crianças acima de 2 anos de idade: 200 mg (10 mL de xarope pediátrico ou 2 envelopes de 100 mg) a cada 8 horas;

Adultos: 200 mg (5 mL de xarope adulto ou 1 envelope de 200 mg ou 1 comprimido efervescente de 200 mg) a 400 mg (10 mL de xarope adulto ou 2 envelopes de 200 mg ou 2 comprimidos efervescentes de 200 mg) a cada 8 horas.

A critério médico, as doses acima podem ser aumentadas até o dobro.

- Intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol

Por via oral, dose inicial de 140 mg/kg de peso corpóreo o mais rápido possível, dentro de 10 horas da ingestão do agente tóxico, seguidas de doses únicas de 70 mg/kg de peso corpóreo a cada 4 horas, por 1-3 dias.

Somente para Fluimucil® comprimido efervescente: **Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Fluimucil®** é bem tolerado, mas como qualquer outro medicamento pode apresentar reações adversas.

Os eventos adversos mais frequentemente associados com a administração oral de acetilcisteína são gastrointestinais. Reações de hipersensibilidade incluindo choque anafilático, reação anafilática/anafilactóide, broncoespasmo, angioedema, rash e prurido tem sido reportados com menor frequência. Reações incomuns ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ): hipersensibilidade, cefaleia, zumbido nos ouvidos, taquicardia, vômito, diarreia, estomatite, dor abdominal, náusea, urticáriadrash, angioedema, prurido, pirexia (aumento da temperatura corpórea) e hipotensão.

Reações raras ( $> 1/10.000$  e  $\leq 1.000$ ): broncoespasmo, dispneia e dispepsia.

Reações muito raras ( $\leq 1/10.000$ ): choque anafilático, reação anafilática/ anafilactóide e hemorragia.

Reação com frequência desconhecida: edema de face.

Em casos raríssimos houve relato de reações severas da pele, como síndrome de *Stevens-Johnson* e síndrome de *Lyell*, com relação temporal com a administração da acetilcisteína. Na maioria dos casos havia envolvimento provável de pelo menos uma droga co-suspeita na provocação da síndrome muco-cutânea relatada. Por isso, é preciso consultar o médico assim que ocorrer alguma nova alteração na pele ou em membranas mucosas e a acetilcisteína deve ser interrompida imediatamente. Também já foi descrita redução da agregação plaquetária com o uso da acetilcisteína. O significado clínico desta alteração ainda não está estabelecido.

Se for observada qualquer outra reação não descrita nesta bula, informe seu médico.

#### Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br))

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### 10. SUPERDOSE

Voluntários saudáveis receberam 11,2 g de acetilcisteína diariamente por três meses sem ocorrência de qualquer evento adverso sério. Doses acima de 500 mg de acetilcisteína/kg de peso foram bem toleradas sem nenhum sintoma de envenenamento.

A superdosagem pode levar a sintomas gastrointestinais como náusea, vômito e diarreia.

Não há antídoto específico para a acetilcisteína e o tratamento é sintomático.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 70 11 ou [www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)) em casos de dúvidas.**

#### III- DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.0084.0075

Farmacêutica Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues - CRF-SP 56.769

#### **Fluimucil® Comprimido Efervescente 200 mg**

**Fabricado por:**

**ZAMBON Switzerland Ltd.**

Via Industrial, 13 - 6814 Cadempino - Suíça

#### **Fluimucil® Comprimido Efervescente 600 mg**

**Fabricado por:**

**ZAMBON S.p.A.**

Via della Chimica, 9, Vicenza – Itália





**Fluimucil Granulado 100mg**

**Fabricado por:**

**Blanver Farmoquímica Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91  
Jardim São Paulo – Taboão da Serra/SP  
CNPJ n°. 53.359.824/0004-61  
Indústria Brasileira

**Fluimucil Granulado 200mg e D600mg**

**Fabricado por:**

**Blanver Farmoquímica Ltda**

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91  
Jardim São Paulo – Taboão da Serra/SP  
CNPJ n°. 53.359.824/0004-61  
Indústria Brasileira

ou

**Fabricado por:**

**ZAMBON Switzerland Ltd.**

Via Industria, 13 - 6814 Cadempino – Suíça

**Fluimucil® Xarope**

**Fabricado por:**

**SANOFI MEDLEY Farmacêutica Ltda**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413  
Jardim Natal – Suzano/SP  
CNPJ n°. 10.588.595/0010-92  
Indústria Brasileira

**Fluimucil® Comprimido Efervescente, Granulado e Xarope**

**Registrado por:**

**ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.**

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E – 5º Andar  
Vila Olímpia – São Paulo – SP  
CEP: 04543-011  
CNPJ n°. 61.100.004/0001-36  
Indústria Brasileira  
®Marca Registrada

**SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.**

**Zambon LINE**

**0800-0177011**

[www.zambon.com.br](http://www.zambon.com.br)

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/10/2019**



**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Biscatti G, et al. Ricerca controllata sugli effetti clinici dell'acetilcisteine per via orale nelle infezioni respiratorie in pediatria. Minerva Pediatr. 1972 Jul 28;24 (26):1075-84.

Brocard H, et al. Etude multicentrique en double aveugle avec acetylcysteine orale vs placebo. Eur J Respir Dis Suppl. 1980;111:65-9

Harrison P.H. et al: Improvement outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine". The Lancet. June 30,1990.

Multicenter Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. a double-blind controlled study. Eur J Respir Dis Suppl. 1980;111:93-108.

Peterson RG, Rumack BH. Treating acute acetaminophen poisoning with acetylcysteine. JAMA. 1977 May 30;237(22):2406-7.

Prescott LF, et al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. Lancet. 1977 Aug 27;2(8035):432-4.

Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. Arch Intern Med. 1981 Feb 23;141(3 Spec No):386-9.

Riise GC, et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? Eur Respir J. 1994 Jan;7(1):94-101.





Rumack BH, et al. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. Arch Intern Med. 1981 Feb 23;141(3 Spec No):380-5.

Smilkstein MJ, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). N Engl J Med. 1988 Dec 15;319 (24):1557-62.

Stephan U, et al. Acetylcysteine in the oral mucolytic treatment of cystic fibrosis. Eur J Respir Dis Suppl. 1980;111:127-31.

Tattersall AB, et al. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis--a study in general practice. J Int Med Res. 1983;11(5):279-84.

Zuin R, et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Drug Investig. 2005;25(6):401-8.

BPSFLUORAV12



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0278565/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica (Versão Inicial)	VPS1	<b>Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg</b> sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. <b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100 mg, 200 mg e 600 mg</b> , c/ 6 e 16 envelopes de 5 g. <b>Fluimucil® Xarope 20 mg/mL</b> sabor framboesa e <b>Xarope 40 mg/mL</b> para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
22/05/2015	0451408/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2015	0436893/15-2	Alteração de Local de Embalagem Secundária e Alteração de Responsável Técnico <b>(Fluimucil® Granulado)</b>	-	Dizeres Legais	VPS2	<b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg</b> c/ 16 envelopes de 5g. <b>Granulado p/ solução oral 200mg</b> c/ 6 e 16 envelopes de 5g. <b>Granulado p/ solução oral 600mg</b> c/ 16 envelopes de 5g.
14/07/2015	0620584/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2015	0619568/15-7	Inclusão de Local de Embalagem Secundária <b>(Fluimucil® Granulado)</b>	-	Dizeres Legais	VPS3	<b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg</b> c/ 16 envelopes de 5g. <b>Granulado p/ solução oral 200mg</b> c/ 6 e 16 envelopes de 5g. <b>Granulado p/ solução oral</b>





									600mg c/ 16 envelopes de 5g.
04/09/2015	0790687/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 4, 5, 6 e 9.	VPS4	<b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg c/ 16 envelopes de 5g.</b> <b>Granulado p/ solução oral 200mg c/ 6 e 16 envelopes de 5g.</b> <b>Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.</b>
02/12/2015	1051044/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Correção Ortográfica	VPS5	<b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg c/ 16 envelopes de 5g.</b> <b>Granulado p/ solução oral 200mg c/ 6 e 16 envelopes de 5g.</b> <b>Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.</b>
09/11/2016	2470636/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2016 (200mg) e 04/08/2016 (600mg)	2114339/16-1 (200mg) e 2155663/16-6 (600mg)	Redução do Prazo de Validade com Manutenção dos Cuidados de Conservação.	-	Item 7	VPS6	<b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 200mg c/ 16 envelopes de 5g.</b> <b>Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.</b>
12/01/2017	0060610/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2016	2383126/16-1 ( <b>Fluimucil® Xarope 2%</b> ) 2383101/16-6 ( <b>Fluimucil® Xarope 4%</b> )	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise ( <b>Fluimucil® Xarope 2% e Xarope 4%</b> )	12/12/2016	Dizeres Legais	VPS7	<b>Fluimucil® Xarope 20 mg/mL</b> sabor framboesa para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador. <b>Xarope 40 mg/mL</b> sabor morango com romã para uso oral 40 mg/mL. Embalagem







									com 120 mL + copo dosador.
20/03/2017	0447927/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2016 <b>(Fluimucil® Gran. 200mg)</b> 04/08/2016 <b>(Fluimucil® Gran. D600mg)</b>	2145377/16-2 <b>(Fluimucil® Gran. 200mg)</b> 2155664/16-4 <b>(Fluimucil® Gran. D600mg)</b>	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise <b>(Fluimucil® Granulado 200mg e D600mg)</b>	20/02/2017	Dizeres Legais	VPS8	<b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 200mg c/ 16</b> envelopes de 5g. <b>Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16</b> envelopes de 5g.
19/09/2018	0911492/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS9	<b>Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg</b> sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. <b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100 mg, 200 mg e 600 mg</b> , c/ 6 e 16 envelopes de 5 g. <b>Fluimucil® Xarope 20 mg/mL</b> sabor framboesa e <b>Xarope 40 mg/mL</b> para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
12/03/2019	0219283/19- 7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Notificação de Exigência N° 0161548/19-3 recebida em 21/02/2019.	-	Apresentações	VPS10	<b>Fluimucil® Xarope 20 mg/mL</b> sabor framboesa e <b>Xarope 40 mg/mL</b> para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
15/03/2019	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Notificação de Exigência N° 0161548/19-3 recebida em 21/02/2019.	-	Apresentações	VPS11	<b>Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg c/ 16</b> envelopes de 5g. <b>Granulado p/ solução oral 200mg c/ 6 e 16</b> envelopes de 5g. <b>Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16</b> envelopes de 5g.
31/10/2019	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	HMP – Alteração de Razão Social do Local de	-	Dizeres Legais	VPS7	<b>Fluimucil® Xarope 20 mg/mL</b> sabor





					Fabricação.				framboesa para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador. <b>Xarope 40 mg/mL</b> sabor morango com romã para uso oral 40 mg/mL. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
--	--	--	--	--	-------------	--	--	--	--