

# Fluimucil<sup>®</sup>

acetilcisteína

## Forma farmacêutica, via de administração e apresentações comercializadas:

Uso	Forma Farmacêutica	Apresentações comercializadas
Pediátrico	xarope 20 mg/mL (sabor framboesa) xarope 20 mg/mL (sabor morango com romã)	frascos com 120 mL + copo dosador ou seringa dosadora
	granulado 100 mg (sabor laranja)	embalagem com 16 envelopes de 5 g
	xarope 40 mg/mL (sabor morango com romã)	frascos com 120 mL + copo dosador ou seringa dosadora
Adulto	granulado 200 mg (sabor laranja)	embalagem com 6 e 16 envelopes de 5 g
	granulado D 600 mg (sabor laranja)	embalagem com 16 envelopes de 5 g
	comprimido efervescente 600 mg (sabor limão)	embalagem com 16 comprimidos efervescentes

## USO ORAL

### Composição:

#### Comprimidos efervescentes

Cada comprimido efervescente de 600 mg contém:

acetilcisteína..... 600 mg

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

\*(bicarbonato de sódio, ácido cítrico, aspartame, aroma de limão).

#### Granulados

Cada envelope de granulado de 100 mg contém:

acetilcisteína.....100 mg

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

\*(sacarina sódica, corante amarelo crepúsculo, sacarose, aroma de laranja, granulado de laranja).

Cada envelope de granulado de 200 mg contém:

acetilcisteína..... 200 mg

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

\*(sacarina sódica, corante amarelo crepúsculo, sacarose, aroma de laranja, granulado de laranja).

Cada envelope de granulado D 600 mg contém:

acetilcisteína.....600 mg

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

\*(sacarina sódica, frutose, aroma de laranja, corante amarelo crepúsculo, talco, dióxido de silício coloidal).

#### Xaropes

Cada 5 mL de xarope pediátrico contém:

acetilcisteína.....100 mg

Excipiente \*q.s.p.....5 mL

\*(metilparabeno, benzoato de sódio, edetato dissódico, carmelose sódica, sacarina sódica, aroma de framboesa, hidróxido de sódio, água).

Cada 5 mL de xarope pediátrico contém:

acetilcisteína.....100 mg

Excipiente \*q.s.p.....5 mL

\*(metilparabeno, benzoato de sódio, edetato dissódico, carmelose sódica, sacarina sódica, aroma de morango, aroma de grenadine (romã), hidróxido de sódio, água).

Cada 5 mL de xarope adulto contém:

acetilcisteína..... 200 mg

Excipiente\* q.s.p.....5 mL

\*(metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, carmelose sódica, sacarina sódica, sorbitol, aroma de grenadine (romã), aroma de morango, hidróxido de sódio, água).

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

Apresentação	Quantidade por comprimido (600mg), envelope (5g) e xarope (por mL):				
	Sacarose	Frutose	Sorbitol	Sacarina sódica	Aspartame
Comprimido efervescente 600 mg	-	-	-	-	20 mg
Granulado 100 mg	4,340 g	-	-	8,00 mg	-
Granulado 200 mg	4,240 g	-	-	8,00 mg	-
Granulado D 600 mg	-	4,32 g	-	12,00 mg	-
Xarope Pediátrico 20 mg/mL	-	-	-	0,40 mg/mL	-
Xarope Adulto 40 mg/mL	-	-	120,00 mg/mL	0,40 mg/mL	-

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

**Fluimucil**<sup>®</sup> oral é um medicamento expectorante que ajuda a eliminar as secreções produzidas nos pulmões, facilitando a respiração.

**Fluimucil**<sup>®</sup> oral modifica as características da secreção respiratória (muco) reduzindo sua consistência e elasticidade, tornando-a mais fluida ou mais liquefeita, o que facilita a sua eliminação das vias respiratórias. **Fluimucil**<sup>®</sup> funciona ainda, como antídoto de danos hepáticos provocados pelo paracetamol, regenerando os estoques de uma substância vital para a função normal do fígado (a glutatona). **Fluimucil**<sup>®</sup> oral é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal, onde o início de sua ação ocorre dentro de uma hora após sua administração, quando alcança concentrações máximas nas secreções brônquicas.

### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

**Fluimucil**<sup>®</sup> oral é um medicamento expectorante indicado para o tratamento de afecções respiratórias caracterizadas por hipersecreção densa e viscosa, tais como bronquite aguda, bronquite crônica e suas exacerbações, bronquite tabágica (bronquite originária do cigarro), enfisema pulmonar, broncopneumonia (inflamação nos pulmões e brônquios), abscessos pulmonares (acúmulo de pus), atelectasias pulmonares (fechamento dos brônquios), mucoviscidose (doença hereditária que produz muco espesso, também conhecida por fibrose cística) e outros. Também é indicado para intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol.

### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Fluimucil**<sup>®</sup> oral é *contra-indicado para pacientes alérgicos a acetilcisteína e/ou demais componentes de suas formulações.*

*Não deve ser administrado à pacientes com úlcera gastroduodenal.*

- Gravidez

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

- Amamentação

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

- Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos: *recomenda-se reduzir a dose inicial para metade da dose para adultos e, em caso de necessidade, e se o medicamento 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 (contração dos brônquios causando dificuldade para respirar), suspender o tratamento imediatamente e consultar seu médico.*

A presença de odor sulfuroso não indica alteração no medicamento, pois é própria do princípio ativo contido no mesmo.

Somente para **Fluimucil®** comprimido efervescente 600mg: **“Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina”**.

Somente para **Fluimucil®** granulado 100 e 200mg **“Atenção diabéticos: contém açúcar”**.

**Fluimucil®** granulado D 600mg 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, que quando utilizado em excesso pode provocar dor estomacal e diarreia. Esta apresentação deve ser utilizada com cautela por pacientes diabéticos.

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

O paciente que utiliza **Fluimucil®** oral pode dirigir e operar máquinas porque o medicamento não diminui a atenção e o estado de vigília do paciente.

- Interações medicamentosas

Existe interação de **Fluimucil®** oral com alguns antibióticos, portanto recomenda-se o uso intercalado entre os medicamentos. Sugere-se o uso de **Fluimucil®** oral 2 horas antes ou depois da administração do antibiótico.

Achados de testes laboratoriais: alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais padrão não foram encontradas com a administração de **Fluimucil®** oral.

Interações com alimentos: até o momento não foi relatada interação entre **Fluimucil®** oral 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.**

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

- Aspecto físico e características organolépticas do medicamento

Granulados:

Pó cristalino de coloração alaranjada com sabor cítrico de laranja.

Comprimido efervescente:

Comprimido branco, circular e efervescente, de odor sulfúreo e sabor cítrico de limão.

Xarope pediátrico:

Solução incolor, de leve odor sulfúreo e aroma de framboesa ou aroma de morango com romã (grenadine).

Xarope adulto:

Solução incolor, de leve odor sulfúreo e aroma de morango com romã (grenadine).

- O que devo dizer ao meu médico antes de tomar **Fluimucil®** oral?

**Fluimucil®** oral é um medicamento que não necessita de prescrição médica obrigatória. Para o uso responsável do medicamento você deve cuidar de sintomas simples, escolher o medicamento adequado, se possível com a ajuda do farmacêutico. Leia as informações da bula antes de utilizá-lo e, se não obtiver o efeito desejado ao fazer uso deste medicamento, suspenda o uso, procure um médico e comente o acontecido.

- Dosagem

Uso Pediátrico:

**Fluimucil**<sup>®</sup> xarope pediátrico 20 mg/mL ou granulado 100 mg.

Idade	Dose	Frequência
Até 3 meses	20 mg (1 mL)	3 vezes ao dia
3 a 6 meses	50 mg (2,5 mL)	2 vezes ao dia
6 a 12 meses	50 mg (2,5 mL)	3 vezes ao dia
1 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.

Uso Adulto:

**Fluimucil**<sup>®</sup> xarope adulto, granulados ou comprimido efervescente de maneira geral, 600 mg ao dia ou 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)	3 vezes ao dia
Granulado D 600 mg	600 mg (1 envelope)	1 vez ao dia, de preferência à noite
Comprimido efervescente	600 mg (1 comprimido)	1 vez ao dia, de preferência à noite

A duração do tratamento é de 5 a 10 dias, não desaparecendo os sintomas procure um médico.

- Indicações específicas:

#### Complicação Pulmonar da Fibrose Cística

A posologia recomendada para este caso é a seguinte:

- Crianças até 2 anos de idade: de 100 mg (5 mL ou 1 envelope) a 200 mg (10 mL ou 2 envelopes) a cada 12 horas.
- Crianças de 2 a 7 anos de idade: 200 mg (10 mL ou 2 envelopes) a cada 8 horas.
- Adultos e crianças maiores de 7 anos de idade: de 200 a 400 mg (2 envelopes de 200 mg ou 5 mL de xarope) 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 150 mg/kg de peso corpóreo a ser ingerida no mínimo dentro de 10 horas após o uso do agente tóxico (paracetamol), seguida por doses individuais de 70 mg/kg a cada 4 horas por 1 a 3 dias.

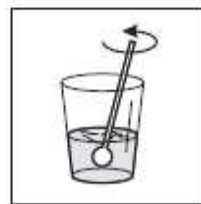
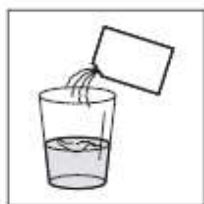
- O que fazer no caso de esquecer de tomar uma dose?

Caso você esqueça de tomar uma dose, deve tomá-la o quanto antes, e tomar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem dobrar a dose.

- Como usar

**Fluimucil**<sup>®</sup> comprimido efervescente, granulado e xarope devem ser administrados somente por via oral.

O granulado deve ser dissolvido com o auxílio de uma colher, em meio copo d'água (100 mL) à temperatura ambiente, conforme figura abaixo, e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução.



O comprimido efervescente deve ser dissolvido em 1/2 copo d'água (100 mL) e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução obtida. O comprimido causa pouca efervescência ao ser dissolvido.

O xarope não deve ser diluído.

**Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica ou de seu cirurgião-dentista.**

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

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.** (Para os comprimidos efervescentes)

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

*O uso de Flumucil<sup>®</sup> oral pode ser seguido ocasionalmente de reações de hipersensibilidade. Foram descritas reações como náusea, vômito, diarreia e irritação gastrintestinal.*

#### **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 principalmente do tipo gastrintestinais.

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

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

**Flumucil<sup>®</sup>** comprimido efervescente e granulado. Proteger da umidade.

#### **TODOS OS MEDICAMENTOS DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**Flumucil<sup>®</sup> xarope 20 mg/mL e 40 mg/mL:** Este medicamento depois de aberto, somente poderá ser consumido em 14 dias.

### **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 deixando 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 superdosagem. Mantendo as reservas de glutatona no fígado consegue-se baixar os de 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 oral de acetilcisteína em voluntários saudáveis:

Parâmetros	Dose 200 mg**	Dose 600 mg*
C <sub>máx</sub> ( mcmol/L)	9,9	15,00
T <sub>máx</sub> (h)	0,5	0,67
MRT (h)	7,0	2,34
T <sub>1/2</sub> (h)	6,2	---
F(plasma)	9,0	9,10
T(urina)	---	7,70

\*acetilcisteína medida no plasma desproteinizado.

\*\*acetilcisteína medida no plasma não desproteinizado.

C<sub>máx</sub>: concentração máxima; T<sub>máx</sub>: tempo para alcançar a C<sub>máx</sub>; MRT: tempo de permanência média; T<sub>1/2</sub>: tempo de meia-vida; F (plasma): biodisponibilidade calculada a partir da concentração plasmática; T (urina): biodisponibilidade calculada a partir da excreção urinária.

Absorção: estudos realizados em seres humanos, utilizando acetilcisteína marcada, demonstraram que o medicamento é bem absorvido por via oral através da mucosa intestinal. Os

picos plasmáticos de radioatividade são atingidos após 2 a 3 horas deduzindo-se, portanto, que a acetilcisteína tem uma rápida absorção oral. A biodisponibilidade por via oral é escassa (6 - 10%), provavelmente devido a uma metabolização na parede intestinal e ao efeito de primeira passagem no fígado. Depois de absorvida a acetilcisteína se desacetila e se adapta a um modelo monocompartimental e linear. Depois da administração de uma dose de 600 mg, por via oral, a  $C_{m\acute{a}x}$  para a acetilcisteína livre foi de 15  $\mu\text{mol/mL}$ , a  $T_{m\acute{a}x}$  de 0,67 h e a meia-vida de aproximadamente 6 horas. Observou-se também um aumento nos níveis plasmáticos de cisteína e glutatona, aspecto relacionado ao seu próprio mecanismo de ação.

**Metabolismo:** o estudo metabólito 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, por seguir principalmente a via metabólica em direção a cisteína e glutatona. Quando a acetilcisteína é administrada diretamente no intestino delgado dos ratos e se determinam 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;
- incorporada em cadeias polipeptídicas

O equilíbrio existente entre a acetilcisteína ligada à proteínas plasmáticas e a que está sob a forma livre, funciona provavelmente, como reserva de grupos sulfidrílicos 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-acetilcisteína. 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 indicou 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 do fármaco no rim, fígado, glândula supra-renal, pulmão, baço, sangue, músculo, cérebro e urina, o que confirma a sua ampla distribuição. A ligação a 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 0,19 L/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 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). 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**

### **Bronquite aguda**

Foi realizado um ensaio multicêntrico duplo-cego, controlado com placebo, em 215 pacientes diagnosticados de patologia respiratória obstrutiva aguda, os quais receberam durante 10 dias uma dose de 600 mg/dia de acetilcisteína <sup>(1)</sup>. A análise estatística comparativa entre o volume de expectoração e a viscosidade da mesma, e os parâmetros como a redução da tosse e volume expiratório, evidenciaram uma eficácia da acetilcisteína considerada como altamente significativa em relação ao placebo.

### **Bronquite crônica**

Num ensaio clínico realizado em 1392 pacientes, evidencia-se a eficácia da acetilcisteína com uma dose de 600 mg/dia ao reduzir a viscosidade da expectoração, facilitar a expectoração e diminuir a gravidade da tosse <sup>(2)</sup>. 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%. Esta melhoria da sintomatologia clínica resultante do tratamento com acetilcisteína é comprovada num estudo multicêntrico, duplo-cego, paralelo, de longa duração realizado em 744 pacientes que sofriam de bronquite crônica, os quais foram aleatoriamente divididos em dois grupos, um tratado com acetilcisteína e outro com placebo <sup>(3)</sup>. 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 freqüentemente associado à existência de exacerbações agudas recorrentes do seu processo brônquico, as quais determinam um agravamento da referida sintomatologia. No estudo multicêntrico anteriormente mencionado <sup>(3)</sup>, avaliou-se também a eficácia da acetilcisteína sobre a redução do número de exacerbações agudas surgidas ao longo de seis meses de tratamento. Os resultados apontam para uma redução estatisticamente significativa do número de exacerbações agudas surgidas no grupo tratado com acetilcisteína em relação ao grupo placebo. Outro processo freqüente na bronquite crônica é o aumento da flora bacteriana brônquica, durante o período livre de reagudizações. A acetilcisteína revelou-se como um fármaco eficaz na redução do número de bactérias presentes na árvore brônquica dos pacientes fumantes com bronquite crônica. Esta ação da acetilcisteína tem um efeito preventivo no aparecimento de exacerbações agudas. Num estudo <sup>(4)</sup> realizado em 22 fumantes sem bronquite crônica, 19 fumantes com crônica, com e sem obstrução das vias aéreas e 14 não fumantes saudáveis, determinou-se a flora bacteriana existente nas suas secreções, bem como o efeito da acetilcisteína sobre a referida flora bacteriana. Observou-se que o número de colônias bacterianas é superior nos indivíduos fumantes com bronquite crônica, relativamente aos outros grupos. Além disso, comprovou-se, também, que o número de bactérias intrabrônquicas é significativamente inferior nos pacientes que estavam sendo tratados com acetilcisteína, em comparação aos outros. Este efeito é mais acentuado nos pacientes com bronquite crônica das vias aéreas. A acetilcisteína em pacientes com bronquite crônica provoca uma redução do uso de tratamentos antibióticos associados às exacerbações. Isto está demonstrado num ensaio duplo-cego, com uma duração de seis meses, entre a acetilcisteína e o placebo administrado em 116 pacientes com bronquite crônica <sup>(5)</sup>. No final do estudo, o número de dias de doença aguda era significativamente inferior no grupo tratado com acetilcisteína. Tal fato foi acompanhado por uma redução significativa do uso de tratamento com antibióticos. Num estudo, incluíram-se 113 pacientes com bronquite crônica, onde os mesmos foram distribuídos em função da idade, sexo e função respiratória, para determinar se o tratamento de longa duração com acetilcisteína em doses de 600 mg diários, conseguiria reduzir a descida da FEV1 nestes pacientes, comparado com um grupo controle. Após 5 anos de estudos, os resultados



demonstraram que a perda de FEV1 no grupo tratado com acetilcisteína é muito menor que no grupo com placebo, alcançando-se uma melhoria significativa da função respiratória <sup>(6)</sup>.

O efeito benéfico da acetilcisteína sobre a clearance mucociliar foi comprovado através de um ensaio com 12 voluntários saudáveis com clearance mucociliar lenta. Neste estudo foi administrado a acetilcisteína em doses de 600 mg/dia, por via oral, durante 2 meses, tendo sido avaliado o seu efeito sobre a clearance mucociliar. A acetilcisteína produz melhorias significativas ao nível da eliminação da secreção brônquica nos paciente com clearance mucociliar lenta, reduzindo, assim, o risco de desenvolvimento de broncopneumopatias obstrutivas crônicas.

### **Acetilcisteína na pediatria**

A acetilcisteína via oral foi estudada em 50 crianças com infecções agudas das vias respiratórias com doses de 100 mg, durante 6 dias, com idades inferiores a 2 anos, 200 mg entre os 2 e 4 anos e 300 mg em idades superiores <sup>(7)</sup>. Os parâmetros estudados de febre, ruídos úmidos torácicos e tosse refletem uma diminuição significativa da sua persistência no grupo tratado.

### **Intoxicação por paracetamol**

Os estudos clínicos realizados <sup>(10-14)</sup> mostraram o efeito protetor da acetilcisteína sobre o fígado dos pacientes intoxicados por paracetamol. Num estudo <sup>(10)</sup> observou-se o referido efeito protetor comparando os parâmetros de lesão hepática, transaminase (SGCT) e o tempo de protrombina em pacientes tratados com acetilcisteína e com medidas de suporte. Dez horas após a ingestão, o efeito protetor diminui progressivamente, sendo muito escasso ou nulo a partir das 15 horas após a ingestão.

### **Síndrome do Distress Respiratório do Adulto**

Num estudo duplo-cego com pacientes que sofrem desta síndrome, detectou - se níveis plasmáticos reduzidos da glutathiona, comprovando que a administração posterior de acetilcisteína pode provocar o aumento dos referidos níveis <sup>(11)</sup>.

### **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**

Num estudo randomizado duplo-cego, duplo-mascarado, placebo-controlado com 123 pacientes com exacerbação aguda de DPOC foi administrado 1200 mg/dia e 600 mg/dia e doseou-se a proteína C - reativa. O tratamento com acetilcisteína 1200 mg/dia melhorou os marcadores biológicos e os resultados clínicos em pacientes com exacerbações de DPOC. É especulado que o efeito de acetilcisteína nos marcadores inflamatórios pode ser devido às propriedades mucolítica e antioxidante <sup>(23)</sup>.

### **Fibrose Cística**

A acetilcisteína demonstrou ser eficaz no tratamento da fibrose cística, melhorando vários parâmetros clínicos da mesma <sup>(15-20)</sup>. Realizou-se um estudo <sup>(21)</sup> em 76 pacientes com fibrose cística que estava sendo administrado a acetilcisteína em aerossol, passando depois, a tomar por via oral. Os parâmetros estudados de tosse, expectoração e radiografia do tórax, refletem uma melhoria antes da mudança de administração, os quais se mantêm, ou melhoram com a acetilcisteína por via oral.

Um estudo avaliou a administração de acetilcisteína na dose de 1800 mg/dia em 155 pacientes com fibrose pulmonar idiopática. Depois de um ano de estudo obteve-se uma melhora significativa no volume corrente e no DLco <sup>(25)</sup>.

## INDICAÇÕES

**Fluimucil**<sup>®</sup> oral é indicado quando se tem dificuldade para expectorar e há muita secreção densa e viscosa, tais como: bronquite crônica e suas exacerbações, enfisema pulmonar, bronquite tabágica, bronquite aguda, broncopneumonia, abscessos pulmonares, atelectasias pulmonares, mucoviscidose (doença hereditária que produz muco espesso, também conhecida por fibrose cística) e outros. 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 à acetilcisteína e/ou demais componentes de suas formulações. Não deve ser administrado à pacientes com úlcera gastroduodenal.*

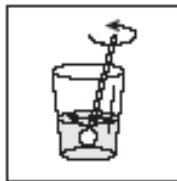
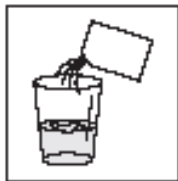
## MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

**Fluimucil**<sup>®</sup> comprimido efervescente, granulado e xarope devem ser administrado somente por via oral.

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

O granulado e o comprimido efervescente devem ser protegidos da umidade.

O granulado deve ser dissolvido com o auxílio de uma colher, em meio copo d' água (100 mL) à temperatura ambiente, conforme figura abaixo, e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução.



O comprimido efervescente deve ser dissolvido em ½ copo d' água (100 mL) e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução obtida. O comprimido causa pouca efervescência ao ser dissolvido.

O xarope não deve ser diluído.

## POSOLOGIA

De maneira geral a posologia de **Fluimucil**<sup>®</sup> é de 9 a 15 mg/Kg/dia, salvo situações específicas a seguir descritas.

Nas formas agudas, o período de tratamento é de 5 a 10 dias; nas formas crônicas, deve-se dar continuidade ao tratamento por alguns meses, a critério médico. As doses descritas a seguir poderão ser aumentadas até o dobro a critério médico.

## Afecções pulmonares

**Uso Pediátrico:** **Fluimucil**<sup>®</sup> xarope pediátrico e granulado de 100 mg.

Idade	Dose	Frequência
Até 3 meses	20 mg (1 mL)	3 vezes ao dia
3 a 6 meses	50 mg (2,5 mL)	2 vezes ao dia
6 a 12 meses	50 mg (2,5 mL)	3 vezes ao dia
1 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

**Uso Adulto:** Flumucil® xarope adulto, granulados e comprimido efervescente, de maneira geral 600 mg ao dia, ou conforme a seguir:

Apresentação	Dose	Frequência
Xarope 20 mg/mL	10 mL (200 mg)	3 vezes ao dia
Xarope 40 mg/mL	15 mL (600 mg)	1 vez ao dia, de preferência à noite
Granulado 200 mg	1 envelope (200 mg)	3 vezes ao dia
Granulado D 600 mg	1 envelope (600 mg)	1 vez ao dia, de preferência à noite
Comprimidos efervescentes	1 comprimido (600 mg)	1 vez ao dia, de preferência à noite

### Complicação Pulmonar da Fibrose Cística

A posologia recomendada para estes casos é a seguinte:

Crianças até 2 anos: de 100 mg ( 5 mL ou 1 envelope ) a 200 mg ( 10 mL ou 2 envelopes ) a cada 12 horas.

Crianças de 2 a 7 anos de idade: 200 mg ( 10 mL ou 2 envelopes ) a cada 8 horas.

Adultos e crianças maiores de 7 anos de idade: de 200 a 400 mg ( 2 envelopes de 200 mg 5 mL de xarope ) 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 150 mg/kg de peso corporal, a ser ingerida no mínimo dentro de 10 horas após o uso do agente tóxico, seguida por doses individuais de 70 mg/kg de peso a cada 4 horas por 1 a 3 dias.

### ADVERTÊNCIAS

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

*A presença eventual de odor sulfuroso não indica alteração no preparo, pois é própria do princípio ativo contido no mesmo.*

*Especialmente no início do tratamento a acetilcisteína 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 a broncoaspiração, a fim de evitar a retenção das secreções.*

*Somente para Flumucil® comprimido efervescente: “Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina”*

*Somente para Flumucil® Granulado 100 e 200 mg: “Atenção diabéticos: contém açúcar”.*

**Flumucil® xarope 40 mg/mL contém sorbitol, que quando utilizado em excesso pode provocar dor estomacal e diarreia, devendo ser usado com cautela por pacientes diabéticos.**

**Flumucil® 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.**

### Gravidez

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

### 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 para adulto e em caso de necessidade, e se o medicamento for bem tolerado, a dose poderá ser aumentado 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

Existe interação de **Fluimucil**<sup>®</sup> oral com alguns antibióticos, portanto recomenda-se o uso intercalado entre os medicamentos. Sugere-se o uso de **Fluimucil**<sup>®</sup> oral 2 horas antes ou depois da administração do antibiótico.

Amoxicilina, doxiciclina, cefalexina: acetilcisteína administrada por via oral aumentou a biodisponibilidade de amoxicilina, não alterou a da doxiciclina e reduziu a absorção da cefalexina.

Ampicilina: quando administrada concomitantemente com a acetilcisteína, não foram detectadas alterações da biodisponibilidade da ampicilina por via oral, mas houve um pequeno aumento não significativo na concentração sérica da eritromicina.

Achados de testes laboratoriais: alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais padrão, não foram encontradas com a administração de **Fluimucil**<sup>®</sup>.

## REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

*O uso do medicamento por via sistêmica pode ser seguido ocasionalmente por reações de hipersensibilidade como náusea, vômito, diarreia e irritação gastrintestinal e, raramente, reações como urticária e broncoespasmo.*

## SUPERDOSE

Em altas doses pode haver uma intensificação dos efeitos adversos, principalmente do tipo gastrintestinal.

Em caso de mobilização intensa de muco e dificuldade de expectoração, recorrer à drenagem postural e/ou à broncoaspiração.

## ARMAZENAGEM

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

**Fluimucil**<sup>®</sup> comprimido efervescente e granulado: Proteger da umidade.

**Fluimucil**<sup>®</sup> xarope 20 mg/mL e 40 mg/mL: Este medicamento, depois de aberto, somente poderá ser consumido em 14 dias.

## Referências Bibliográficas

1. Brocard H. et al.: "Stude multicentrique en doublé avengle acetylcysteine oral vs placebo". Eur. J. respir. Dis 1980; 61 (suppl. 111):65-9.
2. Tattersall A.B. et al.: "Acetylcysteine in Chronic Brononitis: a study in general practice". J.Int.Med.Res.1983;11:279-84.
3. Multicenter Study Group: " Long-term oral acetylcysteine in Chronic Bronchitis. Adouble blind controlled study". Eur. J. respir. Dis. 1980; 61 (Suppl.): 93-108.

4. Riise G-C et al.: "The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy" *Eur. Respir. J.* 1994, 7, 94-101.
5. Rasmussen J.B. et al.: "Reduction in day of illness after long term treatment with N-acetylcysteine controlled-released tablets in patients with chronic Bronchitis". *Eur. J. Respir.* 1988; 1:351-5.
6. Lundback B. et al.: "Possible effect of acetylcysteine on lung function" *Eur. J. Respir.* 1992; 5 (Suppl.15):289S
7. Biscatti G. et al. (1972): "Ricerca controllata sugli effetti clinici dell acetilcisteine per via orale nelle infezione respiratorie in pediatria". *Minerva Pediatr.*,24: 1075-1084.
8. Stephan U. et al.: "Acetylcysteine in the oral mucolytic treatment of cystic Fibrosis". *Eur. J. Respir. Dis.* 1980, 61, Suppl.111.
9. De Gant J.B.: "Lê traitement medical Del 'otite séreuse'. Inpharzam Medical Fórum.
10. Dietzsch J.: "Results of oral N-acetylcysteine therapy in children with Cystic Fibrosis". *Eur. J. Respir. Dis.* 61, Suppl. 111, 1980.
11. Baran D.: "mucolytic treatment in Cystic Fibrosis. Doublé-blind clinical trial with oral Acetylcysteine and Placebo". *Eur. J. Respir. Dis.*, 61, suppl. 111, P.134. 1880.
12. Bebear J.P. et al.: "Efficacité de la N - acetylcysteine par voie orale dans les sinusites chroniques". *Revue de Laryng.* Vol. 109, n2,1988.
13. Prescott L.F. et al.: "The disposition and kinetics of intravenous N acetylcysteine in patients with paracetamol overdose". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989, Vol. 37, p. 501-508.
14. Prescott L.F. et al.: "Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine". *Arch. Intern.Med.* vol.141. Feb. 23, 1981.
15. Stephan U. et al.: "Acetylcysteine in the oral mucolytic treatment of cystic Fibrosis". *Eur. J. resp. Dis.* (Suppl.111); Vol. 61, 1980.
16. Steil E. et al.: "Expiratory ventilatory capacity measurements in children with Cystic Fibrosis treated by oral Acetylcysteine". *Eur.J.Resp.Dis.*(Suppl.111) Vol.61, 1980.
17. Martin J. et al.: "Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of Acetaminophen overdose". *The New England journal of medicine.* Vol. 319. December 15, 1988.
18. Rumack B.H. et al.: "Acetaminophen Overdose". *Arch. Intern. Méd.* Vol. 141, feb 23, 181
19. Flanagan R.J. et al.: "Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology". *The American Journal of medicine* 1991. Vol 91 (Suppl. 8C)
20. Harrison P.H. et al: "Improvement outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine". *The Lancet.* June 30,1990.
21. Prescott L.F. et al. (1977): "Treatment of paracetamol poisoning with N-acetylcysteine". *Lance* ii, 432-434.
22. R. Zuin, A. Palamidese, R Negrin, L Catozzo, A Scarda e M. Balbinot. Alta dose de N-Acetilcisteína em Pacientes com Exacerbações de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Clin Drug Invest* 2005; 25(6): 401-408.
23. 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.

24. Janes J, et al. Recent developments in the management of paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Drug Safety* 1992; 7(3): 170 -177.
25. M. Demedts, J. Behr. R. Buhl, U. Costabel, M. Jansen, M. Thomeer, B. Wallaert, M Sardina, G. Corvasce, M. Montanari, F. Laurent. IFIGENIA - study in IPF: effects in acetylcysteine (NAC) on CRP, dyspnea, exercise test and HRCT. J Verschakelen, r Flower. Ifigenia Study Group. Leuven, Belgium.
26. Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother* 1988; 42:513-20.
27. Peterson RG, Rumack BH. Treatment of acute acetaminophen poisoning with N-acetylcysteine. *JAMA* 1977; 237:2406.
28. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20:123-34
29. De Caro L, Ghizzi A, Costa R, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1989; 39:382-6.
30. Rodenstein D, De Coster A, Gazzaniga A. Pharmacokinetics of oral acetylcysteine: absorption, binding and metabolism in patients with respiratory disorders. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3:247-54.
31. Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N -acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:217-22.
32. 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  
ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.  
Rua Descampado, 63 - Vila Vera  
CEP: 04296-090 - São Paulo/SP  
CNPJ nº. 61.100.004/0001 - 36

Fluimucil® xarope e granulados

**Fabricado e distribuído por:**

ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.  
Indústria Brasileira  
® Marca Registrada

Fluimucil® comprimido efervescente

**Fabricado por:**

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

**Importado e distribuído por:**

ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.

