FLUCISTEIN®

acetilcisteína

Solução Injetável

União Química

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 100 mg/mL: embalagem contendo 5 ampolas de 3 mL.

USO INJETÁVEL INTRAVENOSO E USO INALATÓRIO (IV/INAL)

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

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução contém:

acetilcisteína ..... 100 mg

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

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 plasmática 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 intravenoso nas primeiras 12 horas após a ingestão de paracetamol tiveram menor toxicidade hepática (risco relativo [RR] 0,54; intervalo de confiança de 95%, $CI_{95\%}$ 0,38 a 0,75 às 4 horas; RR 0.84, $CI_{95\%}$ 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

Um 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. Os resultados radiológicos foram positivos 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).

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-acetylcystine: 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/CON178225 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).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O princípio ativo do FLUCISTEIN 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 FLUCISTEIN 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 glutationa (GSH). O GSH é um tripeptídio 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 glutationa e, portanto, mantém a glutationa 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 no período de 8-10 horas após a superdosagem.

Quando o tratamento com acetilcisteína é iniciado mais de 8 a 10 horas após a sobredosagem 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 sobredose 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_2 para AUC e Cmax.

- Pacientes Pediátricos

A meia-vida terminal média da acetilcisteína é maior nos neonatos (11 horas) do que nos adultos (5,6 horas)[6,25]. 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 ratas 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 menores de 2 anos de idade.

Antídoto

Não há contraindicações para tratamento da superdosagem de paracetamol com acetilcisteína.

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. É recomendada precaução quando utilizado por pacientes com úlcera péptica ou histórico de úlcera, especialmente no caso de administração concomitante com 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 o paciente não conseguir expectorar efetivamente, pode ser realizada a drenagem postural e/ou outras medidas de drenagem de secreção.

Pacientes com 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.

A acetilcisteína deve ser administrada por via intravenosa 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. FLUCISTEIN pode ser administrado concomitantemente durante a inalação 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 medicamento.

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).

FLUCISTEIN pode conter até 46 mg (2,00 mmol) de sódio por ampola. Essa informação deve ser considerada em pacientes submetidos à dieta controlada de sódio. A acetilcisteína pode afetar moderadamente o metabolismo da histamina. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar o medicamento para terapia de longo prazo em pacientes com intolerância à histamina, pois podem ocorrer sintomas de intolerância.

Em casos muito raros, reações anafilactóides foram fatais. Após a administração parenteral, as reações de hipersensibilidade anafilactóide 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 anafilactóides pode ser controlada com a suspensão temporária da infusão de acetilcisteína, administrando-se os cuidados de suporte apropriados e reiniciando-se com menor taxa de infusão. Uma vez que uma reação anafilactóide 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).

Este medicamento contém 46 mg de sódio/ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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 via aerossol, como pode ocorrer em qualquer aplicação via aerossol e, independentemente do fármaco utilizado, em pacientes predispostos e/ou asmáticos é aconselhável associar um broncodilatador, de modo a prevenir eventuais reações de broncoespasmos.

FLUCISTEIN não interfere na habilidade de dirigir e operar máquinas durante o uso do medicamento.

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

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

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

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

A administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína têm mostrado hipotensão significativa 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 FLUCISTEIN.

Relatos de inativação de antibióticos com acetilcisteína foram encontrados apenas em estudos *in vitro* nos quais 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 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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

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

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

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

Aspecto físico: líquido límpido, incolor a levemente lilás, isento de partículas estranhas visíveis.

FLUCISTEIN 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 ou 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

É necessário adquirir a agulha separadamente. Para aspiração do produto da embalagem, recomenda-se o uso de agulha com bisel longo.

A administração de FLUCISTEIN 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 FLUCISTEIN 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 abertura da ampola:



Figura 1



Figura 2



Figura 3

Segurar no corpo da ampola com uma das mãos deixando-a na posição de aprox. 45 graus (Fig. 1)

Posicione os dedos (Fig. 2):

- Dedo indicador (de uma das mãos) envolve a parte superior da ampola (balão)
- Dedo polegar (da outra mão) apoia no estrangulamento

Puxe a haste para trás com o apoio dos dedos indicador e polegar (Fig. 3)

Posologia

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

Uso intravenoso não como antídoto

FLUCISTEIN 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 no período de 0 a 8 horas da ingestão do paracetamol. Para 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 ≥ 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 por16 horas.

Pacientes com peso corporal ≥ 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 de 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, pois não pode ser estimada através dos dados disponíveis.

Uso inalatório

Hipersensibilidade, broncoespasmo, rinorreia, estomatite, vômito, náusea, urticária, *rash* (erupção cutânea) e prurido.

Uso intravenoso

Choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactoide, 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 mucocutânea relatada.

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

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

Em casos de eventos adversos notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0497.1149
Registrado por: **UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18 – Indústria Brasileira
Produzido por: **UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A**
Pouso Alegre – MG – Indústria Brasileira – SAC 0800 011 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/02/2026.

404276 - 600 x 150 mm - PHC:1154