

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluimucil 600 mg Comprimidos efervescentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido efervescente contém 600 mg de Acetilcisteína

Excipientes com efeito conhecido:

Aspartamo (E951)

Sódio (sob a forma de bicarbonato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos efervescentes

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adjuvante mucolítico na terapêutica de problemas respiratórios associados a hipersecreção de muco viscoso e espesso.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

Adultos e crianças com idade superior a 12 anos:

1 comprimido efervescente por dia, de preferência à noite. Dose máxima diária recomendada de 600 mg/dia.

População pediátrica

Fluimucil 600 mg é contraindicado em crianças com menos de 2 anos de idade ou com peso inferior a 30 kg (ver secção 4.3).

Existem no mercado outras apresentações mais indicadas para esta população.

Posologia no idoso:

Este medicamento é apropriado para utilização no idoso. Recomenda-se precaução nos casos de existência de patologia ulcerosa péptica (ver secção 4.3 e 4.4)

Modo de administração

Dissolver o comprimido efervescente em meio copo de água, ou outro líquido, e aguardar até se tornar numa solução homogénea. Usar copo de material de vidro ou plástico (nunca usar com material de borracha ou de metal).

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Não foram reportadas interações com alimentos pelo que a administração poderá ser realizada durante ou fora das refeições

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A acetilcisteína, tal como todas as substâncias de ação mucolítica, é contraindicada em crianças com menos de 2 anos de idade.

Não existem contraindicações no tratamento de sobredosagens de paracetamol com acetilcisteína.

Fluimucil 600 mg comprimidos efervescentes por conterem aspartamo como excipiente está contraindicado em doentes com fenilcetonúria. (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As substâncias mucolíticas podem induzir obstrução respiratória em crianças com menos de 2 anos de idade. Devido às características fisiológicas das vias aéreas neste grupo etário, a capacidade de expetorar pode ser limitada. Assim, as substâncias mucolíticas não devem ser utilizadas em crianças com menos de 2 anos de idade (ver secção 4.3 Contraindicações).

Recomenda-se precaução no caso de utilização em doentes com história de úlcera péptica, especialmente no caso de administração concomitante com outros medicamentos que apresentem um efeito conhecido de irritação da mucosa gástrica.

Doentes que sofram de asma brônquica devem ser monitorizados durante a terapêutica. Caso ocorra broncospasmo, a acetilcisteína deve ser imediatamente suspensa e deve ser iniciado um tratamento adequado.

A administração de acetilcisteína, especialmente no início do tratamento, pode fluidificar as secreções brônquicas e aumentar o seu volume. Se o doente não for capaz

de expetorar de forma eficaz, deve ser realizada uma drenagem postural e bronco-aspiração.

A acetilcisteína pode afetar moderadamente o metabolismo da histamina, assim deve-se tomar precaução aquando a administração do medicamento por período de tratamento prolongado em doentes com intolerância à histamina, uma vez que podem surgir sintomas de intolerância (dor de cabeça, rinite vasomotora, prurido).

Este medicamento contém 156,9 mg de sódio por comprimido, equivalente a 7,9% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 20 mg de aspartamo em cada comprimido. O aspartamo é hidrolisado no trato gastrointestinal quando ingerido por via oral. Um dos principais produtos da hidrólise é a fenilalanina.

Doentes com problemas raros de malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Por poder conter sulfitos, pode causar, raramente, reações alérgicas (hipersensibilidade) graves e broncospasmo.

A presença de um leve odor sulfúrico não indica alteração do produto, uma vez que é próprio da acetilcisteína.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se deve administrar concomitantemente agentes antitússicos e substâncias mucolíticas, como a acetilcisteína, porque a redução do reflexo da tosse pode causar a acumulação de secreções brônquicas.

O carvão ativado pode diminuir o efeito da acetilcisteína.

A dissolução da acetilcisteína com outros medicamentos não é recomendada.

Ensaio que reportam uma inativação de antibióticos pela acetilcisteína apenas foram realizados em ensaios in vitro. Nestes ensaios as substâncias foram diretamente misturadas. No entanto, quando seja necessária a administração oral de antibióticos, é recomendado que a administração seja realizada com 2 horas de intervalo em relação à administração da acetilcisteína.

Foi demonstrado que a administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína causa hipotensão significativa e aumento na dilatação da artéria temporal. Caso seja necessário o tratamento concomitante com nitroglicerina e acetilcisteína, os doentes devem ser monitorizados em relação à hipotensão arterial, que pode ser grave, e alertar o doente para a possibilidade de ocorrerem cefaleias.

A administração concomitante de acetilcisteína e carbamazepina pode resultar em níveis de carbamazepina sub-terapêuticos.

População pediátrica

Os estudos de interações só foram realizados em adultos

Alteração ao nível dos valores laboratoriais

A acetilcisteína pode interferir com o método de ensaio colorimétrico para o doseamento dos salicilatos. A acetilcisteína pode interferir com o teste de cetonas na urina

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Acetilcisteína em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Fluimucil durante a gravidez.

Antes da utilização durante a gravidez, os potenciais riscos devem ser avaliados em função dos potenciais benefícios.

Amamentação

Desconhece-se se a Acetilcisteína/metabólitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Fluimucil tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de acetilcisteína na fertilidade em seres humanos. Estudos em animais não indicaram efeitos adversos, em relação à fertilidade em seres humanos nas doses recomendadas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fluimucil sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos adversos mais frequentes relacionados com a administração oral de acetilcisteína são de natureza gastrointestinal. Reações de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático, reação anafilática / anafilactoide, broncoespasmo, angioedema, erupção cutânea e prurido foram notificadas com menor frequência.

Lista de reações adversas em tabela

Na tabela seguinte as reações adversas estão apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas			
	Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	Muito raros ($< 1/10\ 000$)	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade		Choque anafilático, reação anafilática / anafilactoide	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			
Afeções do ouvido e do labirinto	Tinnitus			
Cardiopatias	Taquicardia			
Vasculopatias			Hemorragia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo, dispneia		
Doenças gastrointestinais	Vômitos, diarreia, estomatite, dor abdominal, náusea.	Dispepsia		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária, rash, angioedema, prurido			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia			Edema da face
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da pressão arterial			

Descrição das reações adversas selecionadas

Em casos muito raros foi reportada a ocorrência de reações de pele graves, como síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell, com ligação temporal à administração de acetilcisteína. Na maior parte dos casos pelo menos um medicamento co-suspeito pôde ser identificado como estando com maior probabilidade ser associado ao aparecimento da síndrome mucocutânea. Por isso, o aconselhamento médico deve ser o de parar imediatamente a administração de acetilcisteína se ocorrerem alterações da pele ou das membranas mucosas.

Várias investigações confirmaram uma diminuição da agregação plaquetária na presença de acetilcisteína. O seu significado clínico ainda não foi estabelecido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses de 11,2 g de acetilcisteína por dia durante 3 meses a voluntários são sem ocorrência de efeitos indesejáveis graves. Foram administradas doses até 500 mg/kg sem que tenha ocorrido sintomas de sobredosagem.

Sintomas

A sobredosagem pode causar sintomas gastrointestinais tais como náuseas, vómitos e diarreia.

Tratamento

Não existe um antídoto específico para a acetilcisteína considerando-se suficiente a administração de um tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.2.2 Expectorantes, código ATC: R05C B01

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A acetilcisteína [N-acetil-L-cisteína (NAC)] exerce uma marcada ação mucolítica-fluidificante sobre as secreções mucosas e mucopurulentas através da despolimerização dos complexos mucoproteicos e ácidos nucleicos que aumentam a viscosidade da expetoração vítrea e purulenta e de outras secreções. Para além disso, possui propriedades de redução da hiperplasia induzida nas células da mucosa, aumento da produção de surfatante pela estimulação de pneumócitos de tipo II, estimulação da atividade mucociliar, conduzindo à melhoria da capacidade de eliminação mucociliar.

A acetilcisteína também exerce uma ação antioxidante direta, possuindo um nucleofílico de grupo tiol (-SH) livre capaz de interagir diretamente com grupos eletrofílicos de radicais de oxidação. Particularmente interessante é a observação de que a acetilcisteína protege a α 1-antitripsina, uma enzima inibidora da elastase, da inativação pelo ácido hipocloroso (HOCl), um potente agente de oxidação produzido pela enzima mieloperoxidase dos fagócitos ativados.

Além disso, a sua estrutura molecular permite que a acetilcisteína atravesse facilmente as membranas celulares. Na célula, a acetilcisteína é desacetilada, produzindo-se L-cisteína, um aminoácido indispensável na síntese de glutathione (GSH). Assim, a acetilcisteína exerce um efeito antioxidante indireto através do seu papel como precursor da GSH. A GSH é um tripéptido altamente reativo, largamente distribuído em vários tecidos dos organismos animais, que é essencial para a manutenção da capacidade funcional das células e da sua integridade morfológica. De facto é o mecanismo de defesa intracelular mais importante contra radicais de oxidação livres, tanto endógenos como exógenos, e contra várias substâncias citotóxicas, incluindo o paracetamol.

O paracetamol exerce o seu efeito citotóxico através da utilização progressiva da GSH. A acetilcisteína desempenha o seu papel de maior importância mantendo níveis adequados de GSH, contribuindo assim para a proteção celular. Desta forma a acetilcisteína representa um antídoto específico para a intoxicação por paracetamol.

Eficácia e segurança clínicas

O efeito mucolítico da acetilcisteína foi clinicamente demonstrado em diversos ensaios clínicos controlados por placebo. Brocard e cols. avaliaram a atividade mucolítica da acetilcisteína num estudo de dupla ocultação, controlado por placebo, envolvendo 215 doentes com o seguinte diagnóstico: bronquite aguda (84), super-infecção de bronquite crónica (95), complicação da bronquite em doentes com insuficiência respiratória crónica grave (36). Os doentes receberam 1 saqueta de 200 mg de acetilcisteína três vezes por dia (600 mg) ou placebo durante 10 dias. Além disso, todos os doentes receberam tratamento antibacteriano padrão (amoxicilina) durante 7 dias. A análise estatística que compara o volume e a viscosidade da expetoração demonstrou que a acetilcisteína foi significativamente muito mais eficaz do que o placebo.

Um grande estudo multicêntrico foi realizado para avaliar a eficácia da acetilcisteína 200 mg tomada duas vezes por dia em 495 doentes (acetilcisteína 254; placebo 241) com bronquite crónica ao longo de 6 meses. Os resultados do estudo demonstraram que as pontuações médias mensais das características da expectoração, dificuldade em expetorar e gravidade da tosse continuaram em declínio desde o início até ao fim do sexto mês. Esta tendência geral foi também observada no grupo placebo; no entanto, o tratamento com acetilcisteína envolveu um declínio significativamente muito maior nas pontuações mensais para cada tipo de expectoração, esforço de expectoração e gravidade da tosse. Após 6 meses com acetilcisteína, as pontuações médias do volume de expectoração, espessura e purulência atingiram o valor de 1 ou menos, o que implica "menos alterado" e numa percentagem de casos "sem expectoração". Isto indicou que a acetilcisteína a longo prazo, substancialmente, eliminou em média o estado brônquico de hipersecreção de muco e os seus sintomas concomitantes na população do estudo. O curso natural da doença melhorou significativamente ($p < 0,001$) em doentes que receberam acetilcisteína em comparação com o grupo placebo, quer nas pontuações globais, quer nas pontuações progressivamente mais divergentes, ao longo de meses sucessivos.

O efeito antioxidante da acetilcisteína foi sugerido como explicação possível para os resultados obtidos no estudo de Stav e cols. Neste estudo, 1 200 mg/dias de acetilcisteína, durante 6 semanas foram comparadas com placebo em 24 doentes com DPOC. Os resultados demonstram que o uso de acetilcisteína está significativamente associado com a melhoria da capacidade inspiratória e capacidade vital expiratória forçada (CVF), provavelmente devido à redução da obstrução à passagem do ar.

O uso de acetilcisteína tem sido avaliado em administração oral ou tratamento por aerossol também em indivíduos com fibrose pulmonar idiopática. No estudo IFIGENIA, um ano de tratamento com 600 mg de acetilcisteína 3 vezes por dia adicionalmente ao tratamento base da FPI (prednisona e azatioprina) preservou a capacidade vital e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco) nesta população. O estudo de Tomioka e cols. comparou a terapêutica de acetilcisteína com bromexina como grupo controlo; os tratamentos foram administrados durante 12 semanas. A acetilcisteína demonstrou retardar a progressão da doença avaliada pela dessaturação ao exercício, CT elevada resolução e KL-6 sérica, sem influenciar a função pulmonar e a qualidade de vida.

Dois estudos avaliaram o tratamento com acetilcisteína em indivíduos afetados por fibrose cística. Em ambos os estudos a acetilcisteína foi administrada em doses muito elevadas (até 3 000 mg por dia durante 4 semanas), sem toxicidade significativa. A eficácia antioxidante da acetilcisteína foi associada a uma marcada diminuição da atividade da elastase na expectoração, o marcador da função pulmonar mais importante em doentes que sofrem de fibrose cística. Para além disso, a presença neutrofílica nas vias respiratórias diminuiu após o tratamento, tal como o número de neutrófilos libertadores de elastase.

População pediátrica

No âmbito do programa de desenvolvimento clínico, vários estudos avaliaram a eficácia e a segurança da acetilcisteína oral em doentes pediátricos.

Miranda Ribeiro e cols. estudaram a utilização de acetilcisteína oral no tratamento de doenças brônquicas em doentes pediátricos utilizando um desenho de estudo aberto, não comparativo. Foram estudados oitenta doentes. A média de idades foi 2,9 anos (23 dias a 11 anos). A acetilcisteína foi administrada oralmente a 10-50 mg/kg/dia em 2 a 3 doses divididas durante 7 a 110 dias (duração média de 26,7 dias). Foram obtidos resultados clínicos excelentes ou bons em 59 doentes (88% da população avaliada) e bons resultados radiológicos em 55 doentes (82%). Os resultados clínicos e radiológicos indicaram que a acetilcisteína oral foi muito útil no tratamento de doentes pediátricos com doenças respiratórias.

Nikolic avaliou a influência da acetilcisteína nas funções respiratórias num estudo realizado em 20 doentes com idades entre os 3 e 14 anos diagnosticados com várias formas de bronquite aguda recorrente. Os antibióticos foram utilizados apenas na fase aguda de bronquite febril e não foram administrados outros medicamentos durante o tratamento com acetilcisteína, que foi administrada por via oral durante 4 dias na dose de 100 ou 200 mg três vezes ao dia dependendo da idade. Alguns doentes foram submetidos a espirometria, mas alguns não cooperaram e foram observados apenas clinicamente. Os resultados obtidos com acetilcisteína demonstraram que a duração da inflamação catarral da garganta e dos sinais clínicos de bronquite foi encurtada. A remoção do muco através da utilização de acetilcisteína auxilia a curar o processo catarral. Após 4 dias de tratamento com acetilcisteína, os valores da capacidade vital e fluxo de ar pulmonar voltaram ao normal em doentes com bronquite catarral simples ou recorrente, e permaneceram inalterados em doentes com bronquite alérgica.

Rudnik e cols. realizaram 3 ensaios clínicos não controlados para avaliar a eficácia e segurança da acetilcisteína oral (entre 50 mg duas vezes ao dia a 200 mg três vezes ao dia) durante 4 semanas em 58 crianças com doença pulmonar crónica. Em particular, o primeiro estudo avaliou as observações clínicas ao tórax e o raio-X ao tórax em 46 crianças com 2 meses a 12 anos de idade. Foram obtidos efeitos favoráveis em 41 crianças, com o desaparecimento dos sintomas clínicos em 17 e melhoria em 24 crianças. O desaparecimento ou redução das observações patológicas do raio-X ao tórax também foi notificado em 15 casos. Somente em 5 crianças não foi observada nenhuma melhoria.

Szekely tratou 20 crianças entre os 6 e 12 anos de idade com bronquite crónica confirmada por broncoscopia com 100 mg de acetilcisteína três vezes ao dia durante 37 dias. Durante o estudo não foram administrados outros medicamentos, salvo em caso de febre com antipiréticos. A tosse desapareceu em todos os doentes até ao final da primeira semana de tratamento. A regressão da inflamação da membrana mucosa em 10 doentes, a cessação de hipersecreção em 2 doentes, confirmou a eficácia terapêutica de acetilcisteína oral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Em humanos, a acetilcisteína é completamente absorvida após administração oral. Devido ao metabolismo que ocorre na parede intestinal e ao efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da acetilcisteína administrada oralmente é muito reduzida (aprox. 10%). Não foram encontradas diferenças para as várias formas farmacêuticas. Em indivíduos com várias doenças cardíacas e respiratórias, a concentração plasmática máxima é obtida entre duas e três horas após administração e as concentrações mantêm-se elevadas durante 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 entre 0,33 a 0,47 L/kg. A ligação às proteínas ocorre em cerca de 50%, 4 horas após a administração e diminui para 20% 12 horas após a administração.

Biotransformação

Após administração oral, a acetilcisteína sofre um rápido e extenso metabolismo ao nível da parede intestinal e no fígado.

O composto metabolizado, cisteína, é considerado um metabolito ativo após esta transformação. A acetilcisteína e a cisteína partilham a mesma via metabólica.

Eliminação

A depuração renal é responsável por cerca de 30% da eliminação total. Após administração oral o tempo de semi-vida total da acetilcisteína é de 6,25 h (4,59 – 10,6 h).

Linearidade/não-linearidade

Dois estudos de farmacocinética que investigaram a linearidade da acetilcisteína reportaram diferentes resultados.

Borgstrom e cols. verificaram que a concentração plasmática máxima normalizada foi significativamente maior após uma dose de 600 mg do que após uma dose de 200 mg. A biodisponibilidade da acetilcisteína aumentou significativamente com o aumento da dose. O tempo para a concentração plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) também aumentou com o aumento da dose. Estas observações podem ser explicadas por uma capacidade limitada de eliminação pré-sistémica da acetilcisteína.

Pendyala e cols. relataram que a farmacocinética da acetilcisteína é linear (AUC e C_{max}) no intervalo de dose entre 200 e 3200 mg/m².

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico, bicarbonato de sódio, aspartamo (E951), aroma de limão.

6.2 Incompatibilidades

A acetilcisteína não deve ser misturada com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo 20 comprimidos efervescentes.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zambon, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Comandante Enrique Maya, nº 1
1500-192 Lisboa
Portugal
Tel: +351 217 600 952/4
Fax: +351 217 600 975
ZambonPT@zambongroup.com

APROVADO EM 26-04-2021 INFARMED

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de Registo no INFARMED, I.P.: 2195782 – embalagem com 20 comprimidos efervescentes

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de Agosto de 1993

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO