

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fluimucil 300 mg/3 ml solução injetável

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ampola de 3 ml contém 300 mg de acetilcisteína.

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio - 43 mg/3 ml (sob a forma de edetato dissódico e hidróxido de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável.

Aspeto da solução: solução transparente e incolor com ligeiro odor a enxofre.

### **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**

Via inalatória:

Adultos e crianças a partir dos 12 anos: nebulizar uma ampola de 300 mg, uma ou duas vezes por dia, durante 5 a 10 dias.

Crianças entre 2 e 12 anos: nebulizar até uma ampola de 300 mg, uma ou duas vezes por dia, durante 5 a 10 dias, em crianças cooperantes.

Instilação:

Instilação traqueal e brônquica: Adultos e crianças a partir dos 12 anos: uma ampola de 300 mg (60 gotas), uma ou duas vezes por dia.

Instilação intranasal e auricular: Adultos e crianças: 2-3 gotas, duas ou três vezes por dia.

Via intramuscular:

Adultos e crianças a partir dos 12 anos: uma ampola de 300 mg, uma ou duas

vezes por dia, administrada por injeção profunda.  
Crianças entre 2 e 12 anos: meia ampola (150mg), uma ou duas vezes por dia, administrada por injeção profunda.

Via intravenosa:

O medicamento deve ser administrado por perfusão lenta em solução salina ou solução de glucose a 5%.

Adultos e crianças a partir dos 12 anos: uma ampola de 300 mg, uma ou duas vezes por dia.

Crianças entre 2 e 12 anos: meia ampola (150 mg), uma ou duas vezes por dia.

Posologia no idoso:

Fluimucil é apropriado para a utilização no idoso.

Duração do tratamento:

A duração do tratamento deve ser estabelecida de acordo com a evolução clínica. A duração média é de 5 a 10 dias, embora possam existir casos que justifiquem um tratamento mais prolongado.

#### **4.3 Contraindicações**

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

Crianças com menos de 2 anos de idade.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A administração de acetilcisteína, principalmente no início do tratamento, pode fluidificar a secreção brônquica e aumentar seu volume. Se o doente não for capaz de expetorar de forma efetiva, deve ser realizada drenagem postural e broncoaspiração.

A acetilcisteína deve ser administrada por via intravenosa sob estrita supervisão médica. Os efeitos indesejáveis após perfusão intravenosa de acetilcisteína são mais propensos a ocorrer se a perfusão for muito rápida ou a dose for excessiva. Por conseguinte, recomenda-se seguir rigorosamente as instruções da secção 4.2.

É recomendada precaução ao administrar o medicamento a doentes com história de úlcera péptica ou úlcera péptica ativa, especialmente no caso de administração concomitante de outros medicamentos com efeito irritante conhecido sobre a mucosa gástrica.

Asma brônquica

Existem algumas evidências de que os doentes com história de atopia e asma

podem apresentar maior risco de desenvolver uma reação anafilactóide. Os doentes que sofrem de asma brônquica devem ser estritamente monitorizados durante a administração. Em caso de ocorrência de broncoespasmo, deve interromper-se imediatamente a administração de acetilcisteína e iniciado um tratamento adequado. Este efeito broncoconstritor pode prevenir-se pela administração prévia de um broncodilatador.

#### Intolerância de histamina

A acetilcisteína pode afetar moderadamente o metabolismo da histamina. Por isso, a sua administração em tratamento prolongado deve ser realizada com precaução nos dentes com intolerância à histamina, uma vez que podem ocorrer sintomas de intolerância.

#### Reações anafilactóides

Podem ocorrer reações anafilactóides/ hipersensibilidade durante o tratamento com acetilcisteína. Os doentes devem ser cuidadosamente observados durante o tratamento para identificar possíveis sinais de reação anafilactóide.

A presença de um leve odor sulfúrico não indica a alteração do produto uma vez que é próprio da substância ativa.

#### Informações relativas aos excipientes

Este medicamento contém 43 mg de sódio por ampola de 3 ml (1,9 mmol), equivalente a 2,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### População pediátrica

As advertências e precauções referidas para os adultos são aplicáveis a crianças e adolescentes.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações medicamentosas

A administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína tem sido associada a hipotensão significativa e vasodilatação da artéria temporal. Em caso de necessidade de terapia concomitante com nitroglicerina e acetilcisteína os doentes devem ser controlados para a hipotensão, que pode ser grave, e advertidos da possibilidade de ocorrência de cefaleias.

Os medicamentos antitússicos e a acetilcisteína não devem ser administrados simultaneamente porque a redução do reflexo da tosse pode levar à acumulação de secreções brônquicas.

A inativação de antibióticos pela acetilcisteína foi reportada, até ao momento, unicamente em testes in vitro em que as substâncias foram diretamente misturadas.

A acetilcisteína não deve ser misturada com outros medicamentos.

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

Alteração de testes laboratoriais

A acetilcisteína pode interferir com métodos de doseamento colorimétricos para determinação de salicilatos.

A acetilcisteína pode interferir com o teste de corpos cetónicos na urina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Gravidez

Os dados clínicos relativos ao uso de acetilcisteína em mulheres grávidas são limitados.

Os estudos em animais não demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Antes da sua utilização durante a gravidez deve ser avaliada a relação benefício/risco.

Amamentação

Não existe informação disponível sobre a excreção no leite materno.

O risco para a criança amamentada não pode ser excluído.

Deve ser realizada uma avaliação sobre a descontinuação da amamentação ou a toma do medicamento tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da acetilcisteína na fertilidade do ser humano. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais no que respeita à fertilidade humana, nas doses recomendadas (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas à acetilcisteína são principalmente de natureza anafilactóide e de hipersensibilidade. As manifestações mais frequentes são urticária, rash e prurido.

Tabela de reações adversas

Utilização tópica (via inalatória, instilação)

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas - frequência
-------------------------------	-------------------------------

	desconhecida (*)
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Broncospasmo, rinorreia
Doenças gastrointestinais	Estomatite, vômitos, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária, erupção cutânea, prurido

(\*) desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

#### Utilização parentérica (via intramuscular, via endovenosa)

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas - frequência desconhecida (*)
Doenças do sistema imunitário	Choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactóide, hipersensibilidade
Cardiopatias	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Broncospasmo, dispneia
Doenças gastrointestinais	Vômitos, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema, urticária, rubor, erupção cutânea, prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema facial
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da tensão arterial, aumento do tempo de protrombina

(\*) desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

#### Descrição de casos selecionados

Em casos muito raros, a ocorrência de reações graves da pele, como a síndrome de Stevens-Johnson e a síndrome de Lyell, foram relatadas com ligação temporal à administração de acetilcisteína. Na maioria dos casos, pelo menos um outro medicamento suspeito de desencadear a síndrome mucocutânea foi também identificado.

Em caso de alteração da pele ou das membranas mucosas, a administração de acetilcisteína deve ser imediatamente interrompida.

Várias investigações confirmaram uma redução da agregação plaquetária na presença de N-acetilcisteína. A significância clínica deste efeito ainda não se encontra estabelecida.

#### 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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Via intravenosa

A sobredosagem de acetilcisteína foi reportada com efeitos semelhantes às reações "anafilatóides" descritas na secção 4.8, mas podem ser mais graves.

Tratamento

O tratamento da sobredosagem baseia-se na interrupção imediata da administração da perfusão e no tratamento sintomático. Não existe um antídoto específico. A acetilcisteína pode ser eliminada por diálise

Utilização tópica

Não se encontram descritos casos de sobredosagem por utilização tópica (nebulização ou instilação).

Teoricamente, quando a acetilcisteína é administrada localmente em grandes doses, pode ocorrer um elevado grau de liquefação das secreções mucopurulentas, especialmente nos doentes com uma expectoração ou reflexo da tosse inadequados.

População pediátrica

Os sintomas e o tratamento descritos aplicam-se igualmente à população pediátrica.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 5.2.2 – Aparelho respiratório. Antitússicos e expetorantes. Expetorantes.

Código ATC: R05C B01 - Mucolíticos

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

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

A acetilcisteína também exerce uma ação antioxidante direta, por possuir um de grupo tiol nucleofílico (-SH) livre capaz de interagir diretamente com grupos eletrofílicos de radicais de oxidação. Particularmente interessante é a observação de que a acetilcisteína protege a  $\alpha$ 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 glutathiona (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.

## **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 uma 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.

Não existe informação sobre se a acetilcisteína atravessa a barreira hematoencefálica ou se é excretada no leite materno.

A acetilcisteína atravessa a placenta.

### Biotransformação

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

O composto obtido, cisteína, é considerado um metabolito ativo. Após esta transformação a acetilcisteína e a cisteína partilham a mesma via metabólica.

### Eliminação

Após uma dose intravenosa única de acetilcisteína, a concentração plasmática de acetilcisteína total experimenta um declínio poli-exponencial com um tempo de semivida ( $T_{1/2}$ ) de 5,6 horas. A depuração renal (CL) é de 0,11 litros/h/kg e é responsável por cerca de 30% da eliminação total.

### 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 ( $T_{max}$ ) 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/m<sup>2</sup>.

### População pediátrica

O tempo de semivida ( $T_{1/2}$ ) da acetilcisteína é mais prolongado nos neonatos (11 horas) do que nos adultos (5,6 horas). Não se dispõe de informação noutros grupos etários.

### Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático grave associado a cirrose alcoólica (resultado na classificação de Child-Pugh entre 7-13) ou cirrose biliar primária ou secundária (resultado na classificação de Child-Pugh 5-7), o tempo de



semivida (T1/2) aumenta 80% enquanto que a eliminação diminui 30%, quando comparados com um grupo de controlo.

Compromisso renal

Não se dispõe de informação sobre a farmacocinética em indivíduos com compromisso renal.

### **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 no desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidróxido de sódio

Edetato dissódico

Água para injetáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

A acetilcisteína não é compatível com borracha e certos metais (por exemplo, ferro, níquel e cobre). Para a administração da medicação, recomenda-se fazer uso de sistemas de fornecimento e componentes de vidro, silicone e plástico.

A acetilcisteína não deve ser misturada com outros medicamentos.

A inativação de antibióticos pela acetilcisteína foi reportada, até ao momento, unicamente em testes in vitro em que as substâncias foram diretamente misturadas.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos quando conservado na embalagem original.

Utilização tópica (via inalatória, instilação)

É aconselhável abrir a ampola no momento da sua utilização. As ampolas abertas só podem ser utilizadas por via tópica, tendo que ser mantidas no frigorífico, sem congelar, um máximo de 24 horas.

Utilização parentérica (via intramuscular, via endovenosa)

Uma vez aberto, use imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso são de responsabilidade do

usuário. A solução, uma vez diluída para uso (em solução de glicose de 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%) é mantida estável durante um período de 24 horas a 25°C.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não são necessárias condições especiais de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada embalagem contém 5 ampolas de vidro tipo I, de cor âmbar, com ponto de quebra, contendo 3 ml de solução injetável transparente e incolor.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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.: +351 217 600 952/54  
Fax.: +351 217 600 975  
E-mail: zambonPT@zambongroup.com

### **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

FLUIMUCIL ampolas – 2196087

### **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: 04 de agosto de 2003

### **10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

28 de março de 2024