

Fluiteína (acetilcisteína)

EMS S/A

Solução Nasal

11,5 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fluiteína®

acetilcisteína

APRESENTAÇÃO

Solução nasal. 11,50 mg/mL, frasco de 12 mL, 20 mL e 30 mL + válvula "pump" micronebulizadora.

USO NASAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de solução nasal contém:

acetilcisteína 11,50 mg

Excipientes* q.s.p..... 1 mL

*cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio, fosfato de sódio, metabissulfito de sódio, álcool etílico, aroma de menta, água purificada.

Cada 22 jatos (nebulizações) equivalem a 1 mL

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Reações flogísticas após intervenções cirúrgicas nas cavidades nasais e paranasais.

Fluiteína® solução nasal é eletivamente indicado para crianças acometidas por processos congestivos das cavidades nasais e, inclusive nos recém-nascidos por propiciar, através da desobstrução das cavidades nasais, uma melhor respiração durante o aleitamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A acetilcisteína em otorrinolaringologia

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O princípio ativo do **Fluiteína®** 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, além de melhorar a depuração mucociliar. Estas atividades tornam **Fluiteína®** particularmente adequado para o tratamento das afecções agudas e crônicas do aparelho respiratório caracterizadas por secreções mucosas e mucopurulentas densas e viscosas.

Além disso, a acetilcisteína exerce ação antioxidante direta, sendo dotada de um grupo tiol livre (-SH) nucleofílico em condições de interagir diretamente com os grupos eletrofílicos dos radicais oxidantes. A estrutura da sua molécula lhe permite, além disso, atravessar facilmente as membranas celulares. No interior da célula, a acetilcisteína é desacetylada, ficando assim disponível a L-cisteína, aminoácido indispensável para a síntese da glutatona (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.

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

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

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

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

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

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

Farmacocinética

Fluiteína® nasal pode ser absorvido sistemicamente através da mucosa nasal e do trato gastrintestinal após administração intransal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Uso em idosos

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

Uso pediátrico

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

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

Pacientes portadores de asma brônquica

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

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

Gravidez e lactação

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

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Interações com exames laboratoriais

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

Interações com alimentos

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fluiteína® nasal é válido por 24 meses.

Manter à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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

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

Modo de usar

- Antes de usar **Fluiteína®** nasal, assoe o nariz suavemente;
- Abra o frasco e descarte a tampa a ser substituída;
- Rosqueie a válvula "pump" no frasco;
- Remova a tampa de proteção da válvula "pump" para administrar o medicamento;
- Na primeira vez em que usar **Fluiteína®** nasal ou quando houver interrupção do uso por mais de uma semana, pressione a válvula 2 ou 3 vezes até notar uma névoa fina sendo liberada. Isto promove o preenchimento interno da válvula "pump" para maior precisão da dose;
- Tape uma narina com os dedos e posicione a extremidade da válvula "pump" próxima da outra narina, mantendo o frasco sempre em posição vertical. A válvula "pump" não deve ser introduzida no interior da narina para evitar contaminação;
- Pressione o frasco firme e rapidamente. Aplique o número de jatos conforme a dose recomendada. Respire através da boca e repita o procedimento na outra narina;
- Terminada a administração, limpe a válvula "pump" com papel absorvente. Não use água para limpá-la porque acelera a degradação do medicamento;
- Recoloque a tampa de proteção para guardar o medicamento.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não foram relatadas reações adversas ao uso do medicamento até o momento. Caso ocorra a utilização de doses excessivas do medicamento recomenda-se a imediata supervisão médica do paciente.

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC EMS S/A (0800 191914 ou www.ems.com.br).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose até o momento.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.0235.0588
Farmacêutico Responsável: Dr. Ronoel Caza de Dio - CRF-SP 19.710

EMS S/A
Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Chácara Assay
CEP: 13186-901 - Hortolândia/SP
CNPJ nº. 57.507.378/0003-65
Indústria Brasileira

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

EMS S/A
0800 191914
www.ems.com.br



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula			Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.

Fluiteína (acetilcisteína)

EMS S/A

Granulado – 100 mg, 200 mg e 600 mg

Xarope – 20 mg/mL e 40 mg/mL

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fluiteína®

acetilcisteína

APRESENTAÇÕES

Uso adulto:

Granulado para solução oral 200 mg. Embalagem com 16 envelopes de 5 g.

Granulado para solução oral 600 mg. Embalagem com 16 envelopes de 5 g.

Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagem com 120 mL + copo dosador

Uso pediátrico:

Granulado para solução oral 100 mg. Embalagem com 16 envelopes de 5 g.

Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL e 120 mL + copo dosador

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Granulados

Cada envelope de 5 g do granulado de 100 mg contém:

acetilcisteína..... 100 mg

excipiente*..... 5 g

*sacarina sódica, essência de laranja pó, corante amarelo crepúsculo 6, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6, dióxido de silício, sacarose

Cada envelope de 5 g do granulado de 200 mg contém:

acetilcisteína..... 200 mg

excipiente*..... 5 g

*sacarina sódica, essência de laranja pó, corante amarelo crepúsculo 6, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6, dióxido de silício, sacarose

Cada envelope de 5 g do granulado de 600 mg contém:

acetilcisteína..... 600 mg

excipiente*..... 5 g

*sacarina sódica, essência de laranja pó, corante amarelo crepúsculo 6, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6, dióxido de silício, sacarose.

Xaropes

Cada 1 mL de xarope pediátrico contém:

acetilcisteína..... 20 mg

veículo* q.s.p..... 1 mL

*excipiente: hietelose, sacarina sódica, ciclamato de sódio, propilparabeno, metilparabeno, hidróxido de sódio, essência de framboesa, edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, água purificada.

Cada 1 mL de xarope adulto contém:

acetilcisteína..... 40 mg

veículo* q.s.p..... 1 mL

*excipiente: hietelose, sacarina sódica, ciclamato de sódio, propilparabeno, metilparabeno, hidróxido de sódio, essência de framboesa, edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, água purificada.

Conteúdo de sacarose, e sacarina sódica por apresentação:

USO	Apresentação	Quantidade por envelope (5 g) e xarope (por mL):	
		SACAROSE	SACARINA SÓDICA
ADULTO	Granulado 200 mg	4,714 g	8,00 mg
	Granulado 600 mg	4,314 g	8,00 mg
	Xarope 40 mg/mL	-	3,00 mg
PEDIÁTRICO (Crianças acima de 2 anos)	Granulado 100 mg	4,814 g	8,00 mg
	Xarope 20 mg/mL	-	3,00 mg

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Bronquite aguda

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

Bronquite crônica

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

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

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

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

A acetilcisteína na pediatria

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

Intoxicação por paracetamol

Diversos estudos clínicos realizados mostraram o efeito protetor da acetilcisteína sobre o fígado dos pacientes intoxicados por paracetamol (Petterson R.G. e cols, 1977; Prescott L.F. e cols, 1977, 1981; Rumack B.H. e cols, 1981; Harrison P.H. e cols, 1990). Um estudo retrospectivo descreve o desfecho de 2540 pacientes suspeitos de overdose de paracetamol. Os pacientes foram tratados com uma dose oral inicial de 140mg/kg de acetilcisteína seguida por doses de 70 mg/kg a cada 4 horas por 3 dias. Hepatotoxicidade foi verificada em 6,1% dos pacientes que tiveram o esquema de tratamento de acetilcisteína por via oral iniciado até 10 horas após a ingestão de paracetamol e em 26,4% dos pacientes quando a acetilcisteína foi iniciada entre 10 e 24 horas. Entre os pacientes de alto risco que tiveram o esquema de acetilcisteína iniciado entre 16 e 24 horas após a ingestão de paracetamol, 41% desenvolveram hepatotoxicidade. Quando iniciada até 8 horas após a ingestão de paracetamol, a acetilcisteína exerceu efeito hepatoprotetor independente da concentração sérica de paracetamol (Smilkstein MJ. e cols, 1988).

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

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

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

Fibrose Cística

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O princípio ativo do **Fluiteína®** 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 **Fluiteína®** 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 antioxidant direta, sendo dotada de um grupo tiol livre (-SH) nucleofílico em condições de interagir diretamente com os grupos eletrofílicos dos radicais oxidantes. De particular interesse é a recente demonstração de que a acetilcisteína protege a alfa-1-antitripsina, enzima inibidora da elastase, de ser inativada pelo ácido hipocloroso (HClO), potente agente oxidante que é produzido pela enzima mieloperoxidase dos fagócitos ativados. A estrutura da sua molécula lhe permite, além disso, atravessar facilmente as membranas celulares. No interior da célula, a acetilcisteína é desacetilada, ficando assim disponível a L-cisteína, aminoácido indispensável para a síntese da glutatona (GSH). O GSH é um 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 NAC desempenha seu principal papel mantendo níveis adequados de GSH, contribuindo, assim para a proteção celular. Portanto a NAC é um antídoto específico para intoxicação por paracetamol.

Farmacocinética

- Absorção

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

- Distribuição

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

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

- Metabolismo

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

- Excreção

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES

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

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

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

Uso em idosos

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

Uso pediátrico

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

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos.

Pacientes portadores de asma brônquica

Devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento; se ocorrer broncoespasmo, suspender a acetilcisteína imediatamente e iniciar tratamento adequado. O paciente que utiliza **Fluiteína®** pode dirigir e operar máquinas, pois o medicamento não diminui a atenção e o estado de vigília do paciente.

Gravidez e lactação

Há escassez de dados clínicos sobre mulheres expostas à acetilcisteína durante a gravidez. Estudos com animais não sugerem nenhum efeito nocivo, direto ou indireto, sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário-fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não há informações disponíveis sobre a excreção pelo leite materno.

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

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

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

Fluiteína® granulado de 100 mg, 200 mg e 600 mg: **Atenção diabéticos: Este medicamento contém SACAROSE (açúcar).** Pacientes com problemas hereditários de intolerância à frutose, má absorção da glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

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

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

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

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

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

Alterações de exames laboratoriais

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

Interações com alimentos

Até o momento não foi relatada interação entre **Fluiteína®** e alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fluiteína® granulados: válido por 24 meses.

Manter à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Fluiteína® xaropes: válido por 24 meses.

Manter à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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

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

Fluiteína® xarope após aberto, válido por 14 dias

Fluiteína® granulado apresenta-se sob a forma de pó laranja, solto, homogêneo, sem grumos com sabor e odor de laranja.

Fluiteína® xarope apresenta-se através de uma solução límpida, incolor, com sabor e odor de framboesa, isento de partículas e impurezas.

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

Fluiteína® deve ser administrado somente por via oral.

Fluiteína® granulados devem ser dissolvidos em meio copo d'água à temperatura ambiente e, ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução obtida.

Posologia

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

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

- Afecções pulmonares

Pediátrico (crianças acima de 2 anos):

Fluiteína® xarope pediátrico e granulado de 100 mg:

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

Adultos:

Fluiteína® xarope adulto, granulados de 200 mg e 600 mg de maneira geral, 600 mg ao dia, conforme as seguintes recomendações:

Apresentação	Dose	Freqüência
Xarope 40 mg/mL	600 mg (15 mL)	1 vez ao dia, de preferência à noite
Granulado 200 mg	200 mg (1 envelope do granulado)	2 a 3 vezes ao dia
Granulado 600 mg	600 mg (1 envelope do granulado)	1 vez ao dia, de preferência à noite

Indicações específicas para adultos e crianças:

- Complicação Pulmonar da Fibrose Cística

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

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

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

- Intoxicação accidental ou voluntária por paracetamol

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): hipersensibilidade, cefaleia, zumbido nos ouvidos, taquicardia, vômito, diarreia, estomatite, dor abdominal, náusea, urticária, exantema, angioedema, prurido, pirexia (aumento da temperatura corpórea), e hipotensão.

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

Reações muito raras (< 1/10.000): choque anafilático, reação anafilática/ anafilactoide e hemorragia.

Reação com frequência desconhecida: edema de face.

Em casos raríssimos houve relato de reações severas da pele, como síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell, com relação temporal com a administração da acetilcisteína. Na maioria dos casos havia envolvimento provável de pelo menos uma droga co-suspeita na provocação da síndrome muco-cutânea relatada. Por isso, é preciso consultar o médico assim que ocorrer alguma nova alteração na pele ou em membranas mucosas, e a acetilcisteína deve ser interrompida imediatamente.

Também já foi descrita redução da agregação plaquetária com o uso da acetilcisteína. O significado clínico desta alteração ainda não está estabelecido.

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

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC EMS S/A (0800 191914 ou www.ems.com.br)

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento não houve relato de nenhum caso de superdosagem para formas farmacêuticas orais de acetilcisteína. Voluntários saudáveis receberam 11,6 g de acetilcisteína diariamente por três meses sem ocorrência de qualquer evento adverso sério. Doses acima de 500 mg de NAC/kg de peso foram bem toleradas sem nenhum sintoma de envenenamento.

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

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

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS-1.0235.0588

Farmacêutico Responsável: Dr. Ronoel Caza de Dio - CRF-SP 19.710

EMS S/A

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Chácara Assay

CEP: 13186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ nº. 57.507.378/0003-65

Indústria Brasileira

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

EMS S/A

0800 191914

www.ems.com.br



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0570233/13-0	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	15/07/2013	15/07/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula			Inclusão da frase: “Fluiteína® Xarope após aberto, válido por 14 dias”