

BROMUC®

Blau Farmacêutica S.A.

Solução Injetável

100 mg/mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/09

Bromuc®
acetilcisteína

APRESENTAÇÕES

Solução injetável contendo 300 mg de acetilcisteína em 3 mL. Embalagens contendo 5 ou 100ampolas de 3 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INJETÁVEL INTRAVENOSO E INALATÓRIO

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

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

acetilcisteína.....	100 mg
excipientes (edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injetáveis, estéril e apirogênica)	
q.s.p.....	1 mL

I) 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 accidental 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 em plasma 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 endovenoso nas primeiras 12 horas após a ingestão de paracetamol tiveram menor toxicidade hepática (RR 0,54, 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

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 de acetilcisteína nas atelectasias pulmonares

Pacientes com atelectasias pulmonares foram tratados com lavagem broncoscópica com solução salina fisiológica e acetilcisteína na proporção de 7:3. Resultados radiológicos positivos foram vistos 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-acetylcysteine: 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O princípio ativo acetilcisteína, 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 a acetilcisteína 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.

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 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.

- Metabolismo

A acetilcisteína 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 acetilcisteína total é de 6,25 h.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Categoria de risco na gravidez: 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 (exceto para uso intravenoso).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A presença de odor sulfúreio (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 da 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 de drenagem de secreção.

Pacientes que sofrem de 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.

Acetilcisteína deve ser administrada por via endovenosa 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. Bromuc® usado durante a inalação pode ser administrado concomitantemente 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 produto.

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).

Bromuc® contém 43 mg (1.9mmol) de sódio por ampola. Essa informação deve ser considerada em pacientes submetidos à dieta controlada 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 por via aerossólica, como pode ocorrer em qualquer aplicação aerossólica e independente do fármaco utilizado, em pacientes predispostos e/ou asmáticos é aconselhável associar um broncodilatador, de modo a prevenir eventuais reações broncoespásticas.

Bromuc® 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 embrionico-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 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

Acetilcisteína não deve ser administrada concomitantemente com fármacos antitusígenos, pois a redução do reflexo da tosse pode levar ao acúmulo de secreções brônquicas.

A administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína tem mostrado 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.

Avise seu médico ou farmacêutico se você usar medicamentos a base de nitrato, em conjunto com o uso de Bromuc®.

Relatos de inativação de antibióticos com acetilcisteína foram encontrados apenas em estudos in vitro onde 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 interferir 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

Conserve o medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente entre 15° C a 30° C e protegido da luz. Você deve abrir a ampola de acetilcisteína no momento do uso.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, válido por 24 horas, se conservado em geladeira, para uso endotraqueal ou aerosolterapia. Estas medidas não se aplicam para o uso injetável do medicamento.

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.

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

Características físicas/organolépticas

Bromuc® é uma solução límpida incolor a levemente rosa e com um leve odor de sulfúreo (enxofre), que é característico da acetilcisteína.

Verifique antes de sua utilização se a solução no interior da ampola de vidro âmbar está na forma líquida, incolor a ligeiramente rosa, livre de fragmentos ou de alguma substância.

Bromuc® excepcionalmente, tanto conservado na ampola aberta ou no nebulizador, pode adquirir uma coloração rosada, fato este que não significa que o medicamento perdeu sua atividade.

Como a acetilcisteína pode reagir com 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

A administração de Bromuc® 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;
- Depositar a dose de Bromuc® 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.

Posologia

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

Uso intravenoso não como antídoto

Bromuc® 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 accidental ou voluntária por paracetamol, a terapia com acetilcisteína deve ser iniciada o quanto antes. O tratamento deve ser iniciado dentro de 0 a 8 horas da ingestão do paracetamol. Para uma 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 por 16 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 para 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 (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 anafilactóide, 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 muco-cutânea relatada.

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

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

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

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

II) DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0122

Farm. Resp.: Satoro Tabuchi - CRF-SP nº 4.931

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84

CEP 05566-000 – São Paulo – SP

Indústria Brasileira

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 nº 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 Cotia – SP

Indústria Brasileira



QUALIDADE



Venda sob prescrição médica

7000154-R00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/04/2014	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	14/04/2014	Todos	VP	Todas