

ACETILCISTEÍNA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Xarope
20mg/mL e 40mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

acetilcisteína

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Xarope de 20mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo dosador.

Xarope de 40mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo dosador.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL do **xarope pediátrico (20mg/mL)** contém:

acetilcisteína20mg

Excipientes: carmelose, edetato dissódico, benzoato de sódio, sacarina sódica, ciclamato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, glicerol, hidróxido de sódio, essência de framboesa líquida hidrossolúvel, álcool etílico e água purificada.

USO ADULTO

Cada mL do **xarope adulto (40 mg/mL)** contém:

acetilcisteína.....40mg

Excipientes : carmelose, edetato dissódico, benzoato de sódio, sacarina sódica, ciclamato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, glicerol, hidróxido de sódio, essência de morango líquida hidrossolúvel, álcool etílico e água purificada.

Conteúdo de sorbitol, e sacarina sódica por apresentação:

USO	Apresentação	Quantidade por mL do xarope:	
		Sorbitol	Sacarina sódica
PEDIÁTRICO (Crianças acima de 2 anos)	Xarope 20mg/mL	194,33mg	4,00mg
ADULTO	Xarope 40mg/mL	194,33mg	4,00mg

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 acidental 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 significativa 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 significativa 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).

Dentro do programa de desenvolvimento clínico, vários estudos examinaram a eficácia e a segurança da acetilcisteína oral em pacientes pediátricos.

Miranda Ribeiro et al. estudaram o uso de acetilcisteína oral no tratamento de doenças brônquicas em pacientes pediátricos, utilizando um desenho de estudo aberto e não comparativo. Oitenta pacientes foram estudados. A média de idade foi de 2,9 anos (23 dias a 11 anos). A acetilcisteína foi administrada por via oral em 10-50 mg / kg / dia em 2 a 3 doses divididas por 7 a 110 dias (duração média de 26,7 dias). Resultados clínicos excelentes ou bons foram obtidos em 59 pacientes (88% da população avaliável) e bons resultados radiológicos em 55 pacientes (82%). Os resultados clínicos e radiológicos indicaram que a acetilcisteína oral foi muito útil no tratamento de pacientes pediátricos com doenças respiratórias (Miranda Ribeiro et al., 1980).

Nikolic avaliou a influência da acetilcisteína nas funções respiratórias em um estudo realizado em 20 pacientes de 3 a 14 anos com bronquite aguda recorrente. Antibióticos foram usados apenas na fase aguda da bronquite febril e nenhuma outra droga foi administrada durante o tratamento com acetilcisteína, que foi administrada por via oral por 4 dias na dose de 100 ou 200 mg t.i.d. dependendo da idade. Alguns pacientes realizaram espirometria, mas alguns não cooperaram e foram observados apenas clinicamente. Os resultados obtidos com acetilcisteína mostraram que a duração da inflamação catarral da garganta e os sinais clínicos de bronquite foram encurtados. A remoção do muco com acetilcisteína ajuda a curar o processo catarral. Após 4 dias de tratamento com acetilcisteína, os valores de capacidade vital e fluxo de ar pulmonar voltaram ao normal em pacientes com bronquite catarral simples ou recorrente e permaneceram inalterados em pacientes com alergia brônquica (Nikolic P. et al., 1980).

Rudnik et al. realizaram 3 ensaios não controlados para avaliar a eficácia e segurança da acetilcisteína oral (50 mg b.i.d. a 200 mg t.i.d.) por 4 semanas em 58 crianças com doença pulmonar crônica. Em particular, o primeiro estudo avaliou os achados clínicos do tórax e a radiografia de tórax em 46 crianças com idade entre 2 meses e 12 anos. Efeitos favoráveis foram obtidos em 41 crianças, com desaparecimento dos sintomas clínicos em 17 e melhora em 24 crianças. O desaparecimento ou redução dos achados patológicos na radiografia de tórax também foram relatados em 15 casos. Apenas em 5 crianças nenhuma melhora foi observada (Rudnik J. et al., 1980).

Szekely tratou 20 crianças de 6 a 12 anos com bronquite crônica comprovada broncoscopicamente com 100 mg t.i.d. acetilcisteína por 37 dias. Durante o estudo, nenhum outro medicamento foi administrado, exceto em caso de febre com antitérmicos. A tosse desapareceu em todos os pacientes no final da primeira semana de tratamento. A regressão da inflamação da membrana mucosa em 10 pacientes e a cessação da hipersecreção em 2 pacientes confirmaram a eficácia terapêutica da acetilcisteína oral (Szekely E. et al., 1980).

Intoxicação por paracetamol

Diversos estudos clínicos realizados mostraram o efeito protetor da acetilcisteína sobre o fígado dos pacientes intoxicados por paracetamol (Pettersson 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 significativa 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 medicamento 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 **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 glutatona (GSH). O GSH é um tripeptídeo 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 duas e três horas após a administração e os níveis permaneceram elevados por um período de 24 horas.

- Distribuição

A acetilcisteína é distribuída tanto na forma não metabolizada (20%) quanto na 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/Biotransformação

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

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

- Excreção

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 (4,59 a 10,6) horas.

- Linearidade / não Linearidade

A farmacocinética da acetilcisteína é proporcional à dose administrada no intervalo de doses entre 200-3200 mg / m² para a área sob a curva de concentração plasmática / tempo (AUC) e C_{max}.

- Dados Pré Clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento. Tratamento com altas doses em ratas grávidas e os coelhos não revelaram evidência de fertilidade feminina prejudicada ou dano ao feto devido à acetilcisteína.

O tratamento de ratos machos por 15 semanas com acetilcisteína em uma dose oral considerada suficientemente em excesso em comparação com a dose humana recomendada não afetou a fertilidade ou o desempenho reprodutivo geral dos animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Não há contraindicações para o tratamento de overdose de paracetamol com acetilcisteína.

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

Este medicamento é contraindicado para 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.

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.

Acetilcisteína pode afetar moderadamente o metabolismo da histamina, portanto deve-se ter cautela quando administrar o produto para tratamento a longo prazo em pacientes com intolerância à histamina, uma vez que os sintomas de intolerância podem ocorrer (dor de cabeça, rinite vasomotora e prurido).

O paciente que utiliza a **acetilcisteína** 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 na toxicidade reprodutiva.

Como medidas de precaução é preferível evitar o uso da **acetilcisteína** durante a gravidez.

Não há informações disponíveis sobre o efeito da acetilcisteína na fertilidade humana. Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos com efeito à fertilidade em humanos nas dosagens recomendadas.

Não há informações disponíveis sobre a excreção de acetilcisteína e seus metabólitos pelo leite materno. O risco para o lactente não deve ser excluído.

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

O risco para a criança amamentada não pode ser excluído.

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

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

A **acetilcisteína** xarope 20mg/mL e 4mg/mL contém sorbitol. Esta apresentação não deve ser utilizada em pacientes com intolerância hereditária à frutose. Esta apresentação deve ser utilizada com cautela por pacientes diabéticos.

A **acetilcisteína** xarope 20mg/mL e 40mg/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.

A **acetilcisteína** não deve ser administrada 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 da **acetilcisteína**.

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

O uso concomitante de acetilcisteína e carbamazepina podem resultar em níveis subterapêuticos de carbamazepina.

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 a **acetilcisteína** e alimentos. Não há nenhuma indicação sobre a administração do produto antes ou após as refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **acetilcisteína** deve ser mantida em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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, válido por 14 dias.

Características físicas e organolépticas:

A **acetilcisteína** 20mg/mL apresenta-se na forma de xarope límpido incolor, leve odor sulfúreo, aroma de framboesa e isento de partículas estranhas.

A **acetilcisteína** 40mg/mL apresenta-se na forma de xarope límpido incolor, leve odor sulfúreo, aroma de morango e isento de partículas estranhas.

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

Acetilcisteína deve ser administrado somente por via oral.

Posologia

De maneira geral a posologia de **acetilcisteína** 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. As doses descritas a seguir poderão ser aumentadas até o dobro a critério médico.

- Afecções pulmonares

Pediátrico (crianças acima de 2 anos):

Acetilcisteína xarope pediátrico.

Adultos:

Acetilcisteína xarope adulto, conforme as seguintes recomendações:

Apresentação	Dose	Frequência
Xarope 40 mg/mL	600 mg (15 mL)	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 1 envelope de 200 mg) a cada 8 horas;

Adultos: 200 mg (5 mL de xarope adulto) a 400 mg (10 mL de xarope adulto) a cada 8 horas.

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

- Intoxicação acidental 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

A **acetilcisteína** é bem tolerada, mas como qualquer outro medicamento pode apresentar reações adversas.

Os eventos adversos mais frequentemente associados com a administração oral de acetilcisteína são gastrointestinais.

Reações de hipersensibilidade incluindo choque anafilático, reação anafilática/anafilatóide, broncoespasmo, **angioedema, rash e prurido tem sido reportados com menor frequência.**

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤1/100): hipersensibilidade, cefaleia, zumbido nos ouvidos, taquicardia, vômito, diarreia, estomatite, dor abdominal, náusea, urticária, rash, 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/ anafilatóide 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.

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

10. SUPERDOSE

Voluntários saudáveis receberam 11,2g de acetilcisteína diariamente por três meses sem ocorrência de qualquer evento adverso sério. Doses acima de 500mg de acetilcisteína/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.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. n° 1.5423.0108

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO n° 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/03/2022.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

12-week toxicity study in the rat on N-acetyl-L-cysteine administered by oral route. Internal report. Zambon S.p.A. Milan (Italy).

28-week toxicity study in male and female rats and fertility study in the male rat with N-Acetyl-L-Cysteine administered by oral route. Internal report. Zambon S.p.A Milano (Italy)

52-week toxicity study of N-acetyl-L-cysteine by oral route to dogs. Internal report. Zambon S.p.A. Milan (Italy).

Acute toxicity study of N-Acetyl-cysteine in rats and mice. Internal report. Zambon S.p.A. Milan (Italy).

Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. Free radical research. 2018 Jul 3;52(7):751-62.

Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S, Demicheli G, Zanini P, Bertocchi F, Falcone C, Ghio S, Marinoni G, Montemartini C, Mussini A. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol. 1997 Apr;29(5):941-7.

Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler. The antioxidant action of N-Acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. Free Radical Biol Med, 1989; 6: 593-597.

Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA and Herzenberg LA. N-Acetylcysteine - a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency, Current Opinion in Pharmacology 2007, 7: 355-359.

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

Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-Acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:217-222.

Bridgeman MM, Marsden M, MacNee W, Flenley DC, Ryle AP. Cysteine and glutathione concentrations in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-Acetylcysteine. *Thorax* 1991; 46(1):39-42.

Brocard H, Charpin J, Germouty J. Multicenter, double-blind study of oral acetylcysteine vs. placebo. *Eur J Respir Dis Suppl* 1980; 111:65-9.

Burgunder JM, Varriale A, Lauterburg BH. Effect of N-Acetylcysteine on plasma cysteine and glutathione following paracetamol administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:127-131.

Cattermole GN. Should N-acetylcysteine be administered orally or intravenously for the treatment of paracetamol overdose?. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine.* 2009 Apr;16(2):106-16.

Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, Rogliani P, Matera MG. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of Nacetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir Res.* 2017 Jan 24;18(1):26.

Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, Matera MG. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015 Sep;24(137):451-61.

Chamberlain JM, Gorman RL, Oderda GM, Klein-Schwartz W, Klein BL. Use of activated charcoal in a simulated poisoning with acetaminophen: a new loading dose for N-Acetylcysteine? *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1398-1402.

Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 23;2(2):CD003328.

CHM Paracetamol overdose. New guidance on use of intravenous acetylcysteine. 03 September 2012.

Cotgreave IA. N-Acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. *Adv Pharmacol* 1997; 38:205-27.

Dauletbaev N, Fischer P, Aulbach B, Gross J, Kusche W, Thyroff-Friesinger U, Wagner TOF, Bargon J. A phase II study on safety and efficacy of high dose N-Acetylcysteine in patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res* 2009; 14: 352-358.

Dawson JR, Norbeck K, Anundi I, Moldeus P. The effectiveness of N-acetylcysteine in isolated hepatocytes, against the toxicity of paracetamol, acrolein, and paraquat. *Arch Toxicol* 1984; 55: 11-15.

De Caro L, Ghizzi A, Costa R, Longo A, Ventresca GP, Lodola E. Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 1989 Mar;39(3):382-6.

Dekhuijzen PN. Antioxidant properties of N-Acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur.Respir.J* 2004, 23(4): 629-636.

Dekhuijzen PN, van Beurden WJ. The role for N-acetylcysteine in the management of COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonar disease.* 2006 Jun;1(2):99.

Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeke EK,

Verschakelen J, Flower CDR, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JMM, Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M,

Montanari M. High-dose Acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-2242.

DRUGDEX® Acetylcysteine, Drug Interactions, October 2015.

Goswami M. et al. N-Acetylcysteine-Mediated Modulation of Bacterial Antibiotic Susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* August 2010 vol. 54 no. 8 3529-3530.

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

Holcombe BJ, Messick CR. Drug-lab interactions: implications for nutrition support. Acetylcysteine interference with urine ketone test. *Nutr Clin Pract* 1994; 9: 196-198.

Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-Acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 123-134.

Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, Bearer CF, Gupta U. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997; 35:447–451

Ibrahim T, Agnihotri S, Agnihotri AK. Paracetamol toxicity-an overview. *Emergency Med*. 2013;3(6):1-3.

Iravani J, Melville GN, Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzneimittel Forschung* 1978; 250-259.

Iversen HK. N-acetylcysteine enhances nitroglycerin-induced headache and cranial arterial responses. *Clin Pharmacol Ther*. 1992 Aug;52(2):125-33.

Jeffery PK. Cigarette smoke-induced goblet cell hyperplasia and mucosal permeability in the rat: a synopsis of the effects of N-Acetylcysteine, Scarboxymethylcysteine and budesonide. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 23-26.

Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Oct 1;63(19):1821- 7.

Klein-Schwartz W, Oderda GM. Adsorption of oral antidotes for acetaminophen poisoning (methionine and N-Acetylcysteine) by activated charcoal. *Clin Toxicol* 1981; 18: 283-290.

Lawson D et al. N.A.C. and Antibiotics in Cystic Fibrosis. *Br Med J*. Jan 30, 1965; 1(5430): 317.

Leitner R, Zoernpfening E, Missbichler A. Evaluation of the inhibitory effect of various drugs / active ingredients on the activity of human diamine oxidase in vitro. 6th Drug Hypersensitivity Meeting (DHM 6). Bern, Switzerland. 9-12 April 2014.

Maintz L and Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185-96.

Martindale. *The Complete Drug Reference*. Acetylcysteine. Latest modification on 14-May2021. Available at <https://www.medicinescomplete.com/#/content/martindale/3701-r?hspl=Acetylcysteine>

Meyler's Side effects of Drugs. *The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Fifteenth Edition.

MHRA. Paracetamol overdose: new guidance on treatment with intravenous acetylcysteine. December 2014.

MHRA – Paracetamol overdose: simplification of the use of iv nac

Miller LF, Rumack BH. Clinical safety of high oral doses of acetylcysteine. *Seminars in Oncology*. 1983;10(1, Suppl 1):76-85.

Miranda Ribeiro T, Cunha LGT, Santos M, Frenkiel S. Treatment of bronchial diseases in paediatrics. Results of the use of oral Acetylcysteine in 80 cases. *Eur J Respir Dis* 1980; 61 (Suppl 111): 136-138.

Multicenter Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. *Eur J Respir Dis*. 1980; 61 Suppl 111: 93-108.

Mutagenicity evaluation of N-Acetylcysteine (NAC) in the AMES Salmonella-Microsome plate test. Internal Report. Zambon S.p.A. Milan (Italy) 1991.

Mutation in L5178Y TK+/- mouse lymphoma cells (fluctuation method). Internal Report. Zambon S.p.A. Milan (Italy); 2002.

Nikolic P, Korac D. The influence of Acetylcysteine on respiratory functions in children with recurrent bronchitis. *Eur J Respir Dis* 1980; 61 (Suppl 111): 141.

Olivieri D, Marsico SA, Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur J Resp Dis* 1985, 139:142-145.

Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J, Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-Acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34:77-82.

Park BK, Dear JW, Antoine DJ. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin Evid*. 2015 Oct 19;2015:2101.

Pendyala I, Creaven PJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of N-acetylcysteine, a potential chemopreventing agent during a phase I trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1995, 4:245-251.

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

Pharmacokinetics and metabolism of 35S N-acetyl-L-cysteine (Part II). Internal Report. Zambon S.p.A. Milan (Italy).

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.

Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 20;5(5):CD001287.

Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R, Zhang Y, Li C, Liu M, Wang X, Jing L, Li Y. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respiratory Research*. 2019 Dec 1;20(1):73.

Renzi FP, Donovan JP, Martin TG, Morgan L, Harrison EF. Concomitant use of activated charcoal and N-Acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 568-572.

Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxidative Stress Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-57.

Reverse mutation in *Salmonella typhimurium*. Internal Report. Zambon S.p.A. Milan (Italy); 2001.

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.

Rodenstein D, De Coster A, Gazzaniga A. Pharmacokinetics of oral acetylcysteine: absorption, binding and metabolism in patients with respiratory disorders. *Clinical Pharmacokinetics*, 1978; 3: 247-254.

Rogers DF, Turner NC, Marriott C, Jeffrey PK. Oral N-Acetylcysteine or S-carboxymethyl cysteine inhibit cigarette smoke-induced hypersecretion of mucus in rat larynx and trachea in situ. *Eur Resp J* 1989; 955-960.

Rudnik J, Gawel J, Haluszka J, Kurzawa R, Mielnicka B, Majewska-Zalewska H, Zielen B, Zembrak J. Oral Acetylcysteine treatment in children with chronic lung diseases. *Eur J Respir Dis* 1980; 61 (Suppl 111): 140.

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.

Sheffner AL, Medler EM, Jacobs LW, Sarrett HP. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am Ver Respir Dis* 1964; 90: 721-729.

Sheffner AL. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent, N-Acetyl-L-cysteine. *Ann N Y Acad Sci* 1963; 106: 298-310.

Sjodin K, Nilsson E, Halleberg A, Tunek A. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine *Biochem. Pharmacol*. 1989; 38: 3981-3985.

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.

Stav D, Raiz M. Effect of N-Acetylcysteine on air trapping in COPD. *Chest* 2009; 136; 381-386.

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

Szekely E, Farkas E. treatment of chronic bronchitis with oral Acetylcysteine in children. *Eur J Respir Dis* 1980; 61 (Suppl 111): 142.

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

Thomas PA, Treasure RL. Effect of N-Acetyl-L-cysteine on pulmonary surface activity. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 175-180.

Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzemberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *PNAS* 2006; 103 (12): 4628-4633.

Todisco T, Polidori R, Rossi F, Iannacci L, Bruni B, Fedeli L, Palombo R. Effect of N-Acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. *Eur J Resp Dis* 1985; 66 (Suppl 139): 136-141.

Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, Sakamoto H, Iwasaki H. A pilot study of aerosolized N-Acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 2005; 10: 449-455.

Tse HN, Tseng CZ. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Aug 6;9:825-36.

Woodhead K, Foex BA. BET 1: In paracetamol overdose, is oral N-acetylcysteine as effective as intravenous N-acetylcysteine? *Emerg Med J.* 2018.

Yarema MC, Johnson DW, Berlin RJ, Sivilotti ML, Nettel-Aguirre A, Brant RF, Spyker DA, Bailey B, Chalut D, Lee JS, Plint AC, Purssell RA,

Rutledge T, Seviour CA, Stiell IG, Thompson M, Tyberg J, Dart RC, Rumack BH. 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.

Zhang Q, Ju Y, Ma Y, Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(45):e13087.

Zhang JQ, Zhang JQ, Fang LZ, Liu L, Fu WP, Dai LM. Effect of oral N-acetylcysteine on COPD patients with microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter. *Drug Des Devel Ther.* 2015a Dec 7;9:6379-87.

Zhang JQ, Zhang JQ, Liu H, Zhao ZH, Fang LZ, Liu L, Fu WP, Shu JK, Feng JG, Dai LM. Effect of N-acetylcysteine in COPD patients with different microsomal epoxide hydrolase genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 May 13;10:917-23.

Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed & Pharmacother*, 1988; 42: 513-520.

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.

BPSFLUORAV17

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/2013	0559306/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2015	0559306/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2015	Versão inicial	VPS	20MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED 40MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED
03/12/2015	1054500/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2015	1054500/15-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/12/2015	4- Contraindicações. 5- Advertência e precauções. 6- Interações medicamentosas. 9- Reações adversas.	VPS	20MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED 40MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED
01/03/2016	1316631/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2016	1316631/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2016	3. Características Farmacológicas	VPS	20MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED 40MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED
15/06/2018	0480907/18-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2018	0480907/18-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2018	Dizeres Legais	VPS	20MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED 40MG/ML XPE

									CT FR VD AMB X 120ML + CP MED
11/04/2022	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2022	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2022	2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 8.Posologia e Modo de Usar Referências Bibliográficas	VPS	20MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED 40MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120ML + CP MED