

**NAC<sup>®</sup>**  
**acetilcisteína**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**

**Granulado**

**200 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NAC<sup>®</sup>

acetilcisteína

### APRESENTAÇÕES

Granulado para solução oral de 200 mg. Embalagem contendo 4, 10\* ou 16 envelopes de 5 g.

\*Embalagem fracionável

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada envelope de granulado de 200 mg contém:

acetilcisteína ..... 200 mg

excipiente\* q.s.p..... 5 g

\*sacarina sódica, essência de laranja, amarelo crepúsculo, amarelo crepúsculo laca de alumínio, dióxido de silício e sacarose.

Conteúdo de sacarose e sacarina sódica por apresentação:

Uso	Apresentação	Quantidade por envelope (5 g)	
		sacarose	sacarina sódica
Adulto	Granulado 200 mg	4,714 g	8,00 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 e 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).

#### **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 2.540 pacientes suspeitos de overdose de paracetamol. Os pacientes foram tratados com uma dose oral inicial de 140 mg/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 (1.200 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 1.200 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 mucolíticas e antioxidantes (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.

### Referências bibliográficas

- Biscatti G, et al. Ricerca controllata sugli effetti clinici dell'acetilcisteine 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 acetylcysteine 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.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

O princípio ativo de NAC<sup>®</sup> é a acetilcisteína, que exerce intensa ação mucolítico-fluidificante das secreções mucosas e mucopurulentas, despolimerizando os complexos mucoproteicos e os ácidos nucleicos que dão viscosidade ao escarro e às outras secreções, além de melhorar a depuração mucociliar. Estas atividades tornam NAC<sup>®</sup> 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 eletrofilicos 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 glutathione (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 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 à acetilcisteína e/ou demais componentes de sua formulação.

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

**Este medicamento é contraindicado para 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.

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.

#### **Pacientes portadores de asma brônquica**

Devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento. Se ocorrer broncoespasmo, suspender a acetilcisteína imediatamente e iniciar tratamento adequado.

A 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 NAC<sup>®</sup> 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 de NAC<sup>®</sup> 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 da 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: NAC<sup>®</sup> em todas as apresentações de uso oral adulto contém sódio.**

**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.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

NAC<sup>®</sup> 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 NAC<sup>®</sup>.

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

**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.**

Características físicas e organolépticas:

Pó laranja, solto, homogêneo, sem grumos, com sabor e odor de laranja.

**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**

NAC<sup>®</sup> deve ser administrado somente por via oral.

NAC<sup>®</sup> granulado deve ser dissolvido em meio copo d'água a temperatura ambiente e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução obtida.

### **Posologia**

De maneira geral a posologia de NAC<sup>®</sup> 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

##### Adultos

##### NAC<sup>®</sup> granulado

Dose	Frequência
200 mg (1 envelope)	2 a 3 vezes ao dia

#### Indicações específicas para adultos e crianças

##### - Complicação pulmonar da fibrose cística

**Crianças acima de 2 anos de idade:** 200 mg (10 mL de xarope ou 1 envelope de 200 mg) a cada 8 horas.

**Adultos:** 200 mg (10 mL de xarope ou 1 envelope de 200 mg) a 400 mg (20 mL de xarope ou 2 envelopes de 200 mg) 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

NAC<sup>®</sup> é bem tolerado, mas como qualquer outro medicamento pode apresentar reações adversas.

Os eventos adversos mais frequentemente associados com a administração oral de acetilcisteína são gastrintestinais. Reações de hipersensibilidade incluindo choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides, broncoespasmo, angioedema, rash e prurido têm sido reportadas com menor frequência.

**Reações incomuns** ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ): 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  $\leq 1.000$ ): broncoespasmo, dispneia e dispepsia.

**Reações muito raras** ( $\leq 1/10.000$ ): choque anafilático, reação anafilática/anafilactóide 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 mucocutânea 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 ao seu médico.

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

## 10. SUPERDOSE

Voluntários saudáveis receberam 11,2 g de acetilcisteína diariamente por três meses sem ocorrência de qualquer evento adverso sério. Doses acima de 500 mg de acetilcisteína/kg de peso foram bem toleradas sem nenhum sintoma de envenenamento.

A superdose 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

MS-1.3569.0281  
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho  
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**  
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08  
Bairro Chácara Assay  
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901  
CNPJ: 00.923.140/0001-31  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**  
Hortolândia/SP

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



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/03/2022.**

**bula-prof-004861-SIG-290322**



### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/07/2013	0570137/13-6	(10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/07/2013	0570137/13-6	(10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/07/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.
17/07/2013	0578968/13-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/07/2013	0578968/13-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/07/2013	Inclusão da frase "Após aberto, válido por 14dias"	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador.
15/05/2015	0428309/15-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/05/2015	0428309/15-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/05/2015	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.
27/11/2015	1034177/15-3	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/11/2015	N/A	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/11/2015	VP: Itens 3, 4, 8 e 9 VPS: Itens 4, 5, 6, 9 e 10	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.

10/04/2017	0583141/17-5	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Itens 4 e 8	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.
11/02/2019	0126604/19-7	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.
22/08/2019	2031485/19-0	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador.
26/02/2021	0767054/21-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO VP: Item 6 VPS: Itens 5, 7, 8 e 9 DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Granulado para solução oral 200 mg. Embalagens contendo 4, 16 e 10* envelopes de 5 g.
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Granulado para solução oral de 200 mg. Embalagem contendo 4, 10* ou 16 envelopes de 5 g. *Embalagem fracionável

**NAC<sup>®</sup>**  
**acetilcisteína**

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**

**Granulado - 600 mg**

**Xarope - 20 mg/mL e 40 mg/mL**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NAC<sup>®</sup>

acetilcisteína

### APRESENTAÇÕES

#### Uso adulto

Granulado para solução oral de 600 mg. Embalagem contendo 4, 10\* ou 16 envelopes de 5 g.

\*Embalagem fracionável

Xarope adulto para uso oral de 40 mg/mL. Embalagem contendo 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL ou 200 mL + copo dosador.

#### Uso pediátrico

Xarope pediátrico para uso oral de 20 mg/mL. Embalagem contendo 100 mL, 120 mL ou 150 mL + copo dosador.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada envelope de granulado de 600 mg contém:

acetilcisteína ..... 600 mg

excipiente\* q.s.p..... 5 g

\*sacarina sódica, essência de laranja, amarelo crepúsculo, amarelo crepúsculo laca de alumínio, dióxido de silício e sacarose.

Cada mL de xarope adulto de 40 mg/mL contém:

acetilcisteína..... 40 mg

veículo\* q.s.p..... 1 mL

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

Cada mL de xarope pediátrico de 20 mg/mL contém:

acetilcisteína ..... 20 mg

veículo\* q.s.p..... 1 mL

\*hietelose, propilenoglicol, sacarina sódica, propilparabeno, metilparabeno, hidróxido de sódio, ciclamato de sódio, essência de framboesa, edetato dissódico di-hidratado e 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 600 mg	4,314 g	8,00 mg
	Xarope 40 mg/mL	-	3,00 mg
Pediátrico (crianças acima de 2 anos)	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 e 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 (Pettersen R.G. e cols, 1977; Prescott L.F. e cols, 1977, 1981; Rumack B.H. e cols, 1981; Harrison P.H. e cols, 1990; Ibrahim, 2013).

Um estudo retrospectivo descreve o desfecho de 2540 pacientes suspeitos de overdose de paracetamol. Os pacientes foram tratados com uma dose oral inicial de 140 mg/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 mucolíticas e antioxidantes (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 de NAC<sup>®</sup> é a acetilcisteína, que exerce intensa ação mucolítico-fluidificante das secreções mucosas e mucopurulentas, despolimerizando os complexos mucoproteicos e os ácidos nucleicos que dão viscosidade ao escarro e às outras secreções, além de melhorar a depuração mucociliar. Estas atividades tornam NAC<sup>®</sup> particularmente adequado para o tratamento das afecções agudas e crônicas do aparelho respiratório caracterizadas por secreções mucosas e mucopurulentas densas e viscosas (Sheffner, 1963; Sheffner, 1964; Thomas, 1966; Ziment, 1988; Tse, 2014).

Além disso, a acetilcisteína exerce ação antioxidante direta, sendo dotada de um grupo de um grupo tiol livre (-SH) nucleofílico em condições de interagir diretamente com os grupos eletrofílicos dos radicais oxidantes (Park, 2015; Tse, 2014; Aruoma, 1989; Dekhuijzen, 2004; Aldini, 2018; Zhang, 2018; Cazzola, 2017). 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 (Repine, 1997; Cotgreave, 1997). 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) (Bridgeman, 1991). 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 (Tse, 2014; Dawson, 1984).

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 (Atkuri, 2007; Burgunder, 1989).

#### **Farmacocinética**

##### **- Absorção**

Em humanos, a acetilcisteína é completamente absorvida após administração oral (Dekhuijzen, 2006; De Caro, 1989). Devido ao metabolismo na parede intestinal e o efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da acetilcisteína ingerida oralmente é muito baixa (cerca de 10%) (Dekhuijzen, 2006; De Caro, 1989; Borgstrom, 1986; Olsson, 1988). Não foram referidas diferenças entre as várias formas farmacêuticas (De Caro, 1989; Holdiness, 1991). Em pacientes com diferentes doenças respiratórias ou cardíacas, a concentração máxima no plasma é obtida entre duas a três horas após a administração e os níveis permaneceram elevados por um período de 24 horas (Dekhuijzen, 2006; Rodenstein, 1978).

##### **- Distribuição**

A acetilcisteína é distribuída tanto na forma não metabolizada (20%) quanto na metabolizada - ativa (80%) e pode ser encontrada principalmente no fígado, rins, pulmões e secreções brônquicas (Bridgeman, 1991; Pharmacokinetics, Internal Report).

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 (Borgstrom, 1986; Olsson, 1988; Holdiness, 1991).

##### **- Metabolismo/Biotransformação**

A acetilcisteína passa por um metabolismo rápido e extensivo na parede intestinal e fígado após a administração oral (De Caro, 1989).

O composto resultante, cisteína, é considerado o metabólito ativo. Após essa fase de transformação, a acetilcisteína e a cisteína compartilham a mesma via metabólica (Sjodin, 1989).

##### **- 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 (Martindale, 2021; Olsson, 1988).

##### **- Linearidade / não Linearidade**

A farmacocinética da acetilcisteína é proporcional à dose administrada no intervalo de doses entre 200-3200 mg/m<sup>2</sup> para a área sob a curva de concentração plasmática / tempo (AUC) e C<sub>máx</sub> (Pendyala, 1995).

#### **- 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 (Acute Toxicity, 12-week, 52-week, Mutagenicity Evaluation of acetylcysteine, Reverse mutation in *Salmonella typhimurium*, Mutation in L5178Y TK<sup>±</sup> mouse lymphoma cells, Internal Report). Tratamento com altas doses em ratas grávidas e os coelhos não revelaram evidência de fertilidade feminina prejudicada ou dano ao feto devido à acetilcisteína (Mutagenicity Evaluation of acetylcysteine, Reverse mutation in *Salmonella typhimurium*, Internal Report).

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 (28-Week Toxicity, Internal Report).

#### **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 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.

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.

A 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 NAC<sup>®</sup> 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 de NAC<sup>®</sup> 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: NAC<sup>®</sup> em todas as apresentações de uso oral adulto contém sódio.**

**NAC<sup>®</sup> granulado 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.**

**NAC<sup>®</sup> 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.

NAC<sup>®</sup> 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 NAC<sup>®</sup> (Chamberlain, 1993; Klein-Schwartz, 1981; Renzi, 1985).

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 pode 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 (DRUGDEX<sup>®</sup> Acetylcysteine, 2015; Holcombe, 1994).

### Interações com alimentos

Até o momento não foi relatada interação entre NAC<sup>®</sup> e alimentos. Não há nenhuma indicação quanto a administração do produto antes ou após as refeições.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

**NAC<sup>®</sup> xarope após aberto é válido por 14 dias.**

**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.**

Características físicas e organolépticas:

**NAC<sup>®</sup> granulado:** pó laranja, solto, homogêneo, sem grumos, com sabor e odor de laranja.

**NAC<sup>®</sup> xarope:** solução límpida, incolor, com sabor e odor de framboesa, isenta de partículas e material estranho.

**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**

NAC<sup>®</sup> deve ser administrado somente por via oral.

NAC<sup>®</sup> granulado deve ser dissolvido em meio copo d'água em temperatura ambiente e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução obtida.

### **Posologia**

De maneira geral a posologia de NAC<sup>®</sup> 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):**

NAC<sup>®</sup> xarope pediátrico.

##### **Adultos:**

NAC<sup>®</sup> xarope adulto e granulado 600 mg de maneira geral, 600 mg ao dia, conforme as seguintes recomendações:

<b>Apresentação</b>	<b>Dose</b>	<b>Frequência</b>
<b>Xarope 40 mg/mL</b>	600 mg (15 mL)	1 vez ao dia, de preferência à noite
<b>Granulado 600 mg</b>	600 mg (1 envelope)	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 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 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.

**Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

NAC<sup>®</sup> é bem tolerado, 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/anafilactoide, broncoespasmo, angioedema, rash e prurido têm sido reportadas com menor frequência.

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

Em casos muito raros foi relatada a ocorrência de reações cutâneas graves, 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 mucocutânea 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 ao seu médico.

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

#### **10. SUPERDOSE**

Os voluntários saudáveis receberam 11,2 g de acetilcisteína por dia durante três meses sem quaisquer efeitos indesejáveis graves. Doses orais de até 500 mg de acetilcisteína/kg de peso corporal foram toleradas sem quaisquer sintomas de intoxicação. (Pendyala, 1995; Miller, 1983).

A superdosagem pode causar sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos 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**

MS-1.3569.0281

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

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



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

**bula-prof-004861-SIG-110322a**

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/07/2013	0570137/13-6	(10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/07/2013	0570137/13-6	(10457) - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/07/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.
17/07/2013	0578968/13-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/07/2013	0578968/13-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	17/07/2013	Inclusão da frase "Após aberto, válido por 14dias"	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador.
15/05/2015	0428309/15-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/05/2015	0428309/15-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/05/2015	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.
27/11/2015	1034177/15-3	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/11/2015	N/A	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/11/2015	VP: Itens 3, 4, 8 e 9 VPS: Itens 4, 5, 6, 9 e 10	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.

10/04/2017	0583141/17-5	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Itens 4 e 8	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.
11/02/2019	0126604/19-7	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Granulado para solução oral 200 e 600 mg. Embalagens com 4, 16 e 10 (EMB FRAC) contendo envelopes de 5 g.
22/08/2019	2031485/19-0	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Adequação à RDC 47/2009.	VP/VPS	Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens com 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador.
26/02/2021	0767054/21-1	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO VP: Item 6 VPS: Itens 7, 8 e 9 DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Granulado para solução oral 600 mg. Embalagens contendo 4, 16 e 10* envelopes de 5 g. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens contendo 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador. Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador.
22/03/2022	1322028/22-2	(10450) - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Itens 4, 6, 8 e 9 VPS: Itens 2, 3, 8, 9 e 10	VP/VPS	Granulado para solução oral 600 mg. Embalagens contendo 4, 16 e 10* envelopes de 5 g. Xarope para uso oral 40 mg/mL. Embalagens contendo 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL e 200 mL + copo dosador.

									Xarope para uso oral 20 mg/mL. Embalagens com 100 mL, 120 mL e 150 mL + copo dosador.
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Granulado para solução oral de 600 mg. Embalagem contendo 4, 10* ou 16 envelopes de 5 g. *Embalagem fracionável  Xarope adulto para uso oral 40 mg/mL. Embalagem contendo 60 mL, 100 mL, 120 mL, 150 mL ou 200 mL + copo dosador. Xarope pediátrico para uso oral 20 mg/mL. Embalagem contendo 100 mL, 120 mL ou 150 mL + copo dosador.