



FLUIMUCIL®

acetilcisteína 11,50 mg
solução nasal

Bula do Profissional da Saúde





I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fluimucil®
acetilcisteína

APRESENTAÇÃO

Solução nasal. Frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizadora.

USO NASAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de solução nasal contém:

acetilcisteína.....11,50mg

Excipientes: ditiotreitol, cloreto de sódio, edetato dissódico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio, aroma de menta, álcool etílico, água purificada.....q.s.p. 1 mL

Cada 20 jatos (nebulizações) equivalem a 1 mL.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Reações flogísticas após intervenções cirúrgicas nas cavidades nasais e paranasais.

Fluimucil® solução nasal é eletivamente indicado para crianças acometidas por processos congestivos das cavidades nasais e as orientações gerais descritas para o medicamento devem ser seguidas, salvo em situações especiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A acetilcisteína em otorrinolaringologia

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O princípio ativo de **Fluimucil®** 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. Essas propriedades tornam **Fluimucil®** particularmente adequado para o tratamento das afecções agudas e crônicas do aparelho respiratório caracterizadas por secreções mucosas e mucopurulentas densas e viscosas.

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

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

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

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

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

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

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

Farmacocinética

Fluimucil® nasal pode ser absorvido sistemicamente através da mucosa nasal e do trato gastrointestinal após administração intranasal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.





O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Uso em idosos

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

Uso pediátrico

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

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

Pacientes portadores de asma brônquica

Devem ser rigorosamente controlados durante o tratamento; se ocorrer broncoespasmo, suspender o tratamento imediatamente.

Fluimucil® não interfere na habilidade de dirigir e operar máquinas durante o uso do medicamento.

Gravidez e lactação

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

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

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

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

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Interações com exames laboratoriais

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

Interações com alimentos

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fluimucil® nasal é válido por 24 meses.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

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

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

Após aberto, válido por 20 dias.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

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

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

Modo de usar

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. **Fluimucil®** geralmente é bem tolerado. Até o momento, ainda não são conhecidas a intensidade e a frequência das reações adversas de **Fluimucil®**.

Caso ocorra a utilização de doses excessivas do medicamento, recomenda-se a imediata supervisão médica do paciente.





Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento, é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br).

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

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose até o momento.

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

Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 7011 ou www.zambon.com.br) em casos de dúvidas.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0084.0075

Responsável Técnica: Juliana Paes de Oliveira - CRF-SP 56.769

Produzido por:

OPELLA Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 – Suzano – SP

Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º Andar

Vila Gertrudes – São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

®Marca Registrada

Zambon LINE

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/11/2025



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

BPSFLUNASV14



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0278565/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica (Versão Inicial)	VPS1	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
06/03/2014	0160696/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	0085387/14-9	Inclusão de local de embalagem secundária (Fluimucil® Nasal)	-	Dizeres Legais	VPS2	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
17/06/2015	0534857/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS3	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
12/01/2017	0060610/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2016	2385335/16-2	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise (Fluimucil® Nasal)	12/12/2016	Dizeres Legais	VPS4	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
19/09/2018	0911492/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS5	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
15/03/2019	0231926/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Reações Adversas	VPS6	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
			11/10/2016	2385335/16-2	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise (Fluimucil® Nasal)	12/12/2016	Dizeres Legais		
31/10/2019	2657090/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2020	0582761/20-2	RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de Razão Social do Local de Fabricação.	-	Dizeres Legais	VPS7	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
27/10/2020	3744244/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS8	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador



09/04/2021	1363077/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2021	1326578/21-4	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de Local de Embalagem Secundária do Medicamento.	29/04/2021	Dizeres Legais	VPS9	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
05/05/2022	2677939/22-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	7148 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	03/03/2022	Dizeres Legais	VPS10	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
07/10/2022	4796484/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS11	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
21/12/2023	1456927/23-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2023	0981579/23-0	AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ	12/12/2023	Dizeres Legais	VPS12	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
31/07/2024	1048650/24-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2024	0947377/24-7	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	11/07/2024	Dizeres Legais	VPS13	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador
28/11/2025	1543561/25-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 4, 5, 7 e Dizeres Legais	VPS14	Fluimucil® Solução Nasal em frasco de 20 mL + válvula “pump” micronebulizador



FLUIMUCIL®

acetilcisteína 100 mg/mL
solução injetável

Bula do Profissional da Saúde



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fluimucil®
acetilcisteína

APRESENTAÇÃO

Solução injetável. Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.

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

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução contém:

acetilcisteína.....100 mg
Excipientes: edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injeção.....q.s.p. 1 mL

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este é um medicamento indicado quando se tem dificuldade para expectorar e há muita secreção densa e viscosa, tais como: bronquite aguda, bronquite crônica simples e suas exacerbações, enfisema, pneumonia, atelectasias pulmonares, fibrose cística (mucoviscidose) - doença hereditária que produz muco espesso. Também é indicado como antídoto na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Comparação da administração intravenosa e oral

A acetilcisteína por via intravenosa tem pico máximo de concentração plasmática até 20 vezes maior que uma dose semelhante por via oral (Borgstrom L e cols, 1986). A maior disponibilidade de acetilcisteína por via intravenosa acontece tanto na forma total, como reduzida, e poderia ser atribuída à ausência do metabolismo hepático de primeira passagem que acontece após a administração oral (Olsson B e cols, 1988).

Intoxicação por paracetamol

A acetilcisteína é recomendada como antídoto para a superdose de paracetamol com possível risco de toxicidade hepática (Wolf SJ e cols, 2007). Um estudo comparou 100 casos de intoxicação por paracetamol tratados com acetilcisteína intravenosa e 57 casos que receberam unicamente tratamento de suporte (Prescott LF e cols, 1979). Demonstrou-se redução importante da toxicidade hepática grave (58% suporte a 2% no grupo acetilcisteína) quando o tratamento foi administrado nas primeiras 10 horas após a ingestão de paracetamol.

Em um estudo de coorte que avaliou 4084 pacientes intoxicados por paracetamol, foram comparados os pacientes que receberam regime de acetilcisteína por via oral (regime de 72 horas) e por via intravenosa (regime de 20 h). Os pacientes que receberam tratamento endovenoso nas primeiras 12 horas após a ingestão de paracetamol tiveram menor toxicidade hepática (risco relativo [RR] 0,54; intervalo de confiança de 95% [CI_{95%}] 0,38 a 0,75 às 4 horas; RR 0,84, CI_{95%} 0,71 a 1,00 às 12 horas e 12 minutos). Entre 12 e 18 horas após a ingestão de paracetamol, o tratamento endovenoso com acetilcisteína diminuiu a toxicidade hepática de forma semelhante ao tratamento oral. Ainda é destacada a vantagem de poder utilizar o tratamento endovenoso em pacientes que apresentam vômitos (Yarema MC e cols, 2009). Em um estudo com pacientes pediátricos, a acetilcisteína por via intravenosa por 52 horas mostrou eficácia semelhante ao regime com acetilcisteína oral por 72 horas (Perry HE, Shannon MW, 1998).

A acetilcisteína na síndrome do desconforto respiratório do adulto

Um estudo controlado em pacientes com síndrome do desconforto respiratório do adulto avaliou 32 pacientes que receberam acetilcisteína por via intravenosa e 29 que receberam placebo por infusão contínua nas 72 horas posteriores à admissão em terapia intensiva. Os pacientes que receberam acetilcisteína tiveram melhora rápida nos índices de oxigenação, com diminuição significativa no suporte ventilatório mecânico no segundo e terceiro dia de tratamento (Suter PM e cols, 1994).

Uso da acetilcisteína nas atelectasias pulmonares

Pacientes com atelectasias pulmonares foram tratados com lavagem broncoscópica com solução salina fisiológica e acetilcisteína na proporção de 7:3. Os resultados radiológicos foram positivos no seguimento de 48 dos 51 pacientes tratados. Houve completa regressão da atelectasia em 37 casos e regressão parcial em 11 casos. Entretanto, houve recorrência da atelectasia em 8 casos nas 48 horas seguintes (Perruchoud A e cols, 1980).

Instilação de acetilcisteína para a sinusite crônica

Uma solução da associação de 300 mg de acetilcisteína e 750 mg de tianfenicol foi usada para realizar instilação local após lavagem e drenagem dos seios paranasais em 498 pacientes com sinusite maxilar crônica. Os pacientes foram tratados até se obter uma lavagem limpa ou uma sinumanometria normal. Em 36,25% dos casos, houve regressão completa do quadro de sinusite crônica, sem necessidade de intervenções adicionais, inclusive cirúrgicas (Bertrand B, Eloy P, 1993).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O princípio ativo de **Fluimucil®** 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. Essas atividades tornam **Fluimucil®** 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), um potente agente oxidante 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). A 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.

A acetilcisteína reduz a toxicidade hepática do N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), o metabólito intermediário altamente reativo após a ingestão de uma alta dose de paracetamol, pelos seguintes mecanismos: a acetilcisteína atua como precursor para a síntese de GSH e, portanto, mantém a GSH celular em um nível suficiente para inativar o NAPQI. Acredita-se que esse seja o principal mecanismo pelo qual a acetilcisteína atue nos estágios iniciais da toxicidade do paracetamol, com benefício observado principalmente em pacientes tratados no período de 8-10 horas após a superdosagem.

Quando o tratamento com acetilcisteína é iniciado mais de 8 a 10 horas após a superdosagem de paracetamol, a sua eficácia na prevenção da hepatotoxicidade (com base nos indicadores séricos) diminui progressivamente com o prolongamento do intervalo de tratamento com overdose (o tempo entre a superdosagem de paracetamol e o início do tratamento).

A acetilcisteína demonstrou ser ainda eficaz quando a perfusão é iniciada até 12 horas após a ingestão de paracetamol, quando a maior parte do analgésico terá sido metabolizada no seu metabólito reativo. Nesse estágio, acredita-se que a acetilcisteína atue reduzindo os grupos tiol oxidados nas enzimas-chave.

Há evidências de que ainda pode ser benéfico quando administrado até 24 horas após a superdosagem. Nessa fase tardia da hepatotoxicidade do paracetamol, os efeitos benéficos da acetilcisteína podem ser devidos a sua capacidade de melhorar a hemodinâmica sistêmica e o transporte de oxigênio, embora o mecanismo pelo qual isso possa ocorrer ainda não tenha sido determinado.

Farmacocinética

- Absorção

Administração Oral

Em humanos, a acetilcisteína é completamente absorvida após administração oral. Devido ao metabolismo na parede intestinal e ao 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.

Administração Intravenosa como Antídoto

Após a infusão intravenosa, utilizando a modelagem de 20 horas, os níveis plasmáticos de acetilcisteína atingiram 300-900 mg/L poucos minutos após o início da infusão, diminuindo para 11 – 90 mg/L no final da infusão.

- 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.

Não há informações sobre se a acetilcisteína atravessa a barreira hematoencefálica ou se é excretada no leite materno.

A acetilcisteína atravessa a placenta.

- Metabolismo

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.

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.

- Excreção

Após uma dose intravenosa única de acetilcisteína, a concentração plasmática de acetilcisteína total mostra declínio poli-exponencial, com semivida terminal ($T_{1/2}$) de 5,6 horas. A depuração renal foi definida em 0,11 litros h/kg e pode representar cerca de 30% da depuração corporal total.

Linearidade/Não Linearidade

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

Pacientes Pediátricos

A meia-vida terminal média da acetilcisteína é maior nos neonatos (11 horas) do que em adultos (5,6 horas)^{8,25}. Nenhuma informação está disponível em outras faixas etárias.

Insuficiência Hepática

Em indivíduos com insuficiência hepática grave associada à cirrose alcoólica (pontuação de 7-14 na escala de Child-Pugh) ou cirrose biliar primária ou secundária (5-7 na escala de Child-Pugh), a semivida de eliminação ($T_{1/2}$) aumentou 80% a eliminação diminuiu em 30%, em comparação ao grupo controle⁸.

Insuficiência Renal

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal.

Dados Pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento. O tratamento com altas doses em ratos prenhes e coelhos não revelou evidência de comprometimento da fertilidade feminina ou dano ao feto devido à acetilcisteína. O tratamento de ratos machos durante 15 semanas com acetilcisteína a uma dose oral considerada suficiente em excesso, em comparação com a dose humana recomendada, não afetou a fertilidade ou o desempenho reprodutivo geral dos animais.



4. CONTRAINDICAÇÕES

Agente Mucolítico

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

Crianças menores de 2 anos de idade.

Antídoto

Não há contraindicações para o tratamento da superdosagem 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 uso por crianças menores de 2 anos exceto para uso intravenoso.

Este medicamento contém 43 mg (1,9 mmol) de sódio/ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A presença de odor sulfúreo (enxofre) não indica alteração no medicamento, pois é característico do princípio ativo. É recomendada precaução quando utilizado por pacientes com úlcera péptica ou histórico de úlcera, especialmente no caso de administração concomitante com outros medicamentos com conhecido efeito irritativo da mucosa gástrica.

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

Pacientes com asma brônquica devem ser monitorados durante o tratamento. A acetilcisteína deve ser interrompida imediatamente se o paciente apresentar broncoespasmo e um tratamento apropriado deve ser iniciado.

A acetilcisteína deve ser administrada por via endovenosa por supervisão médica. Os efeitos indesejáveis de perfusão de acetilcisteína aparecem mais comumente se o medicamento é administrado muito rápido ou em quantidade excessiva. Portanto, as indicações de posologia devem ser rigorosamente seguidas. **Fluimucil®** pode ser administrado concomitantemente durante a inalação com vasoconstritores e broncodilatadores comumente utilizados.

Recomenda-se que, no caso de administração concomitante para inalação com outros medicamentos, a solução seja preparada na hora e seja utilizada uma vez só, para garantir que não haverá comprometimento da estabilidade química da mistura.

Deve-se ter cautela na administração de doses como antídoto em intoxicações por paracetamol em pacientes com peso corporal abaixo de 40 kg, por causa de possível risco de sobrecarga de líquido com consequente hiponatremia, convulsão e óbito. Portanto, recomenda-se seguir estritamente as orientações referentes à dosagem do medicamento.

A administração da acetilcisteína em doses como antídoto em intoxicações por paracetamol pode prolongar o tempo de protrombina (queda do índice de protrombina, elevação de INR ou RNI: relação normalizada internacional).

Este medicamento contém 43 mg (1,9 mmol) de sódio/ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

A acetilcisteína pode afetar moderadamente o metabolismo da histamina. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar o medicamento para terapia de longo prazo em pacientes com intolerância à histamina, pois podem ocorrer sintomas de intolerância.

Em casos muito raros, as reações anafilactoides foram fatais. Após a administração parenteral, as reações de hipersensibilidade anafilactóide à acetilcisteína geralmente ocorrem entre 15 e 60 minutos após o início da infusão e, em muitos casos, os sintomas são aliviados com a interrupção da infusão. Um medicamento anti-histamínico pode ser necessário e ocasionalmente podem ser necessários corticosteroides.

A maioria das reações anafilactoides pode ser controlada com a suspensão temporária da infusão de acetilcisteína, administrando-se os cuidados de suporte apropriados e reiniciando-se com menor taxa de infusão. Uma vez que a reação anafilactóide esteja sob controle, a infusão pode ser reiniciada normalmente em taxa de infusão de 50 mg/kg durante 4 horas, seguida pela infusão final de 16 horas (100 mg/kg durante 16 horas).

Uso em idosos

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

Uso pediátrico

Devem-se seguir as orientações gerais descritas para o medicamento.

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

Pacientes portadores de asma brônquica

Devem ser rigorosamente controlados durante o tratamento; se ocorrer broncoespasmo, o tratamento deverá ser suspenso imediatamente.

Na administração via aerossol, como pode ocorrer em qualquer aplicação via aerossol e, independentemente do fármaco utilizado, em pacientes predispostos e/ou com asma, é aconselhável associar um broncodilatador, de modo a prevenir eventuais reações de broncoespasmo.

Fluimucil® não interfere na habilidade de dirigir e operar máquinas durante o uso do medicamento.

Fertilidade

Não há informação disponível sobre o efeito da acetilcisteína na fertilidade humana.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos com relação à fertilidade para humanos nas doses recomendadas.

Gravidez e lactação

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

Não há informações disponíveis sobre a excreção pelo leite materno, por isso, não se recomenda utilizar este medicamento durante esta fase.

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

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

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

A acetilcisteína não deve ser administrada concomitantemente com antitussígenos, pois a redução do reflexo da tosse pode levar ao acúmulo de secreções brônquicas.

A administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína tem mostrado 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.

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





Relatos de inativação de antibióticos com acetilcisteína foram encontrados apenas em estudos “*in vitro*” nos quais as substâncias foram misturadas diretamente. Portanto, a dissolução (mistura) de formulações de acetilcisteína com outros medicamentos não é recomendada.

Interações com exames laboratoriais

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

Interações com alimentos

Por ser de uso injetável ou inalatório, não são conhecidas interferências entre o medicamento e alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fluimucil® é válido por 24 meses.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

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

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

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

Fluimucil® é uma solução incolor e límpida de odor sulfúreo (enxofre), que é característico da acetilcisteína.

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

Como a acetilcisteína pode reagir quimicamente com certos materiais, como borracha, ferro e cobre, é conveniente utilizar dispositivos nebulizadores feitos de vidro e plástico, lavando-os com água após o uso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Uso intravenoso

A administração de **Fluimucil®** por via intravenosa deve ser realizada por profissional da saúde especializado, com os materiais necessários e suporte médico.

Uso inalatório

A administração para inalação deve proceder da seguinte forma:

- Romper a ampola no local indicado, protegendo os dedos para não cortá-los, conforme as instruções para abertura da ampola;
- Depositar a dose de **Fluimucil®** no copo do inalador, podendo ser utilizada uma seringa para retirar o medicamento da ampola e transportá-lo para o copo. Se for o caso, adicionar outros medicamentos conforme a prescrição médica e solução fisiológica para completar o volume;
- Realizar a inalação pelo tempo determinado.

Instruções para a abertura da ampola:

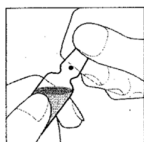


Figura 1

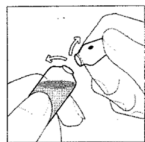


Figura 2

- Segure a ampola como indicado na figura 1;
- Pressione para baixo com os polegares posicionados no local indicado pelo ponto, conforme a figura 2.

Posologia

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

Uso intravenoso não como antídoto

Fluimucil® deve ser administrado através da infusão lenta em solução salina ou solução glicosada a 5%.

- Adultos: 1 ampola, 1 ou 2 vezes por dia;
- Crianças acima de 2 anos: meia ampola, 1 ou 2 vezes por dia.

Uso intravenoso como antídoto

Na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol, a terapia com acetilcisteína deve ser iniciada o quanto antes. O tratamento deve ser iniciado no período de 0 a 8 horas da ingestão do paracetamol. Para administração de acetilcisteína durante 15 horas após a superdosagem de paracetamol, o tratamento é praticamente ineficaz, mas há evidência na literatura de um tratamento bem-sucedido realizado 16 a 24 horas após a ingestão de paracetamol.

A injeção é administrada por infusão intravenosa.

A infusão deve ser realizada lentamente para reduzir o risco de efeitos indesejáveis.

Para o tratamento como antídoto, são recomendados os seguintes esquemas de tratamento:

Pacientes com peso corporal ≥ 40 kg

- Dose de ataque: 150 mg/kg em 200 mL de solução por 60 min;
- Segunda dose: 50 mg/kg em 500 mL por 4 horas;
- Terceira dose: 100 mg/kg em 1000 mL por 16 horas.

Pacientes com peso corporal ≥ 20 a 40 kg

- Dose de ataque: 150 mg/kg em 100 mL de solução por 60 min;
- Segunda dose: 50 mg/kg em 250 mL por 4 horas;
- Terceira dose: 100 mg/kg em 500 mL por 16 horas.

Pacientes com peso corporal abaixo de 20 kg

A solução deve ser compatível (5% dextrose em água, 0,45% cloreto de sódio ou água para injeção).

- Dose de ataque: 150 mg/kg em 3 mL/kg de solução por 60 min;





- Segunda dose: 50 mg/kg em 7 mL/kg por 4 horas;
- Terceira dose: 100 mg/kg em 14 mL/kg por 16 horas.

Uso inalatório

- Nebulização (**adultos e crianças acima de 2 anos**): utiliza-se 1 ampola em cada sessão, diluída em igual quantidade de soro fisiológico, efetuando-se 1 a 2 sessões por dia, durante 5 a 10 dias, de acordo com a necessidade. Devido à elevada tolerabilidade do medicamento, a frequência das sessões, as doses e a duração do tratamento podem ser modificadas a critério médico, em limites bastante amplos, sem a necessidade de diferenciar as doses para adultos das usadas na pediatria;
- Instilações endotraqueal ou endobrônquicas (**adultos e crianças acima de 2 anos**): administra-se através da cânula de traqueostomia do tubo endotraqueal ou do broncoscópio 1 ampola por vez, 1 ou 2 vezes por dia, de acordo com a necessidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas pós-comercialização. Sua frequência não é conhecida, pois não pode ser estimada através dos dados disponíveis.

Uso inalatório: hipersensibilidade, broncoespasmo, rinorreia, estomatite, vômito, náusea, urticária, *rash* (erupção cutânea) e prurido.

Uso intravenoso: choque anafilático, reação anafilática, reação anafilatoide, hipersensibilidade, taquicardia, broncoespasmo, dispneia, vômito, náusea, angioedema, urticária, rubor, erupção cutânea, prurido, edema facial, hipotensão e tempo prolongado de protrombina.

Em casos raríssimos, houve relato de reações 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 caso ocorra alguma nova alteração na pele ou em membranas mucosas e, nestes casos, a acetilcisteína deve ser interrompida imediatamente.

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

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento, é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br)

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

10. SUPERDOSE

Uso intravenoso

Os sintomas da superdosagem são semelhantes, mas são mais graves do que os observados em caso de ocorrência de reações adversas.

O tratamento da superdosagem baseia-se na descontinuação imediata da administração da infusão e no tratamento sintomático e ressuscitação. Não há antídoto específico. A acetilcisteína é dialisável.

Uso inalatório

Não há relato de casos de superdosagem por via inalatória.

Teoricamente, quando a acetilcisteína é administrada em altas doses, pode ocorrer alto grau de liquefação de secreções mucopurulentas, especialmente em pacientes com reflexo tussígeno ou expectoração inadequados.

População pediátrica

Os mesmos sintomas e tratamento aplicam-se à população pediátrica.

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

Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br) em casos de dúvidas.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0084.0075

Responsável Técnica: Juliana Paes de Oliveira - CRF-SP 56.769

Produzido por:

ZAMBON S.p.A

Via della Chimica, 9, Vicenza – Itália

Importado e Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º Andar

Vila Gertrudes – São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Zambon LINE

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/11/2025





REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bertrand B, Eloy P. Temporary nasosinusal drainage and lavage in chronic maxillary sinusitis. Statistical study on 847 maxillary sinuses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993 Nov;102 (11):858-62.

Borgstrom L, et al: Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 217-222.

Olsson B, et al: Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 77-82.

Perruchoud A, et al. Atelectasis of the lung: bronchoscopic lavage with acetylcysteine. Experience in 51 patients. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1980;111:163-8.

Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine in acetaminophen overdose: results of an open-label, clinical trial. *J Pediatr*. 1998 Jan;132(1):149-52.

Prescott LF, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J*. 1979 Nov 3;2(6198):1097-100.

Suter PM, et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest*. 1994 Jan;105(1):190-4.

Wolf SJ, et al. Clinical policy: critical issues in the management of patients presenting to the emergency department with acetaminophen overdose. American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med*. 2007 Sep;50 (3):292-313.

Yarema MC, et al. Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med*. 2009 Oct;54(4):606-14.

CHM Paracetamol overdose. New guidance on use of intravenous acetylcysteine. 03 September 2012
<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205195633/http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/C/ON178225> Last access on 13/01/2018.

DRUGDEX® Evaluations, MICROMEDEX- Drug Summary, Acetylcysteine, 2018.

MHRA. Paracetamol overdose: Acetylcysteine Core Summary of Product characteristics. September 2012
<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141206113129/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/drugsafetymessage/con178657.pdf>
Last access on 13/01/2018.

Martindale. The Complete Drug Reference. Volume A, Drugs monographs, 39th Edition, 2008, 1685-1687.

Teratogenicity study of N-acetyl-L-cysteine administered by oral route to rats. Internal report. Zambon SpA Milano (Italy).

Teratogenicity study of N-acetyl-L-cysteine administered by oral route in rabbits. Internal report. Zambon SpA Milano (Italy).

Wiest DB, Jenkins D. Antenatal Pharmacokinetics and placental transfer of N- acetylcysteine in chorioamnionitis for fetal neuroprotection. *The Journal of Paediatrics* 2014, 165 (4): 672-677 e2 .

Fertility study in the female rat with 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).

Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:217-222.
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00606662> Last access on 04/09/2018.

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. <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF01061422?LI=true> Last access on 04/09/2018.

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. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-197803030-00005> Last access on 04/09/2018.

Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, Bearer CF, Gupta U. Placental transfer of N- acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*, Volume 35, Issue number 5, 1997: 447-451 <https://cwru.pure.elsevier.com/en/publications/placental-transfer-of-n-acetylcysteine-following-human-maternal-a-2> Last access on 10 September 2018.

Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *International Journal of COPD* 2006; 1 (4): 1-10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707813/> Last access on 04/09/2018.

Acute toxicity study of N-acetylcysteine in rats and mice. Internal report. Zambon SpA Research Laboratories Milano (Italy).

Twelve week toxicity study in the rat on N-acetyl-L-cysteine administered by oral route. Internal report. Zambon SpA Milano (Italy).





Fifty-two week toxicity study of N-acetyl-L-cysteine by oral route to dogs. Internal report. Zambon SpA Milano (Italy).

BPSFLUINJV13



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0278565/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica (Versão Inicial)	VPS1	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
17/06/2015	0534857/15-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS2	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
12/01/2017	0060610/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS3	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
19/09/2018	0911492/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS4	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
09/11/2018	1072505/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 3, 4, 5 e 10.	VPS5	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
12/03/2019	0219283/19- 7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	RDC 73/2016 – Novo – Mudança de Parte de Embalagem Primária sem Contato com o Medicamento (Implementação Imediata).	24/01/2019	8. Posologia e Modo de Usar	VPS6	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
27/10/2020	3744244/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS7	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
10/12/2021	5220939/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2021	4410740/21-4	11113 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança de condição de armazenamento adicional do medicamento (Implementação Imediata).	-	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento.	VPS8	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
05/05/2022	2677939/22-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	7148 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de	03/03/2022	Dizeres Legais	VPS9	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.



					INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE				
07/10/2022	4796484/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS10	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
21/12/2023	1456927/23-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2023	0981579/23-0	AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ	12/12/2023	Dizeres Legais	VPS11	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
18/07/2024	0981916/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e Precauções	VPS12	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.
28/11/2025	1543561/25-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 4, 5, 7 e Dizeres Legais	VPS13	Fluimucil® Solução Injetável Embalagem com 5 ampolas de 3 mL.



FLUIMUCIL®

acetilcisteína 200 mg e 600 mg
comprimido efervescente

acetilcisteína 600 mg
granulado

acetilcisteína 20 mg/mL e 40 mg/mL
xarope

Bula do Profissional da Saúde



I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fluimucil®
acetilcisteína

APRESENTAÇÕES

USO ADULTO

Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem com 16 comprimidos efervescentes.
Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem com 16 e 60 comprimidos efervescentes.
Granulado sabor laranja para solução oral D 600 mg. Embalagem com 16 envelopes de 5 g.
Xarope sabor morango com romã para uso oral 40 mg/mL. Embalagem com 120 mL + copo dosador.

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

Xarope sabor framboesa para uso oral 20 mg/mL. Embalagem com 120 mL + copo dosador.

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Comprimido efervescente

Cada comprimido efervescente de 200 mg contém:

acetilcisteína.....200 mg
Excipientes: bicarbonato de sódio, ácido cítrico, aspartame, aroma de limão.....q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido efervescente de 600 mg contém:

acetilcisteína.....600 mg
Excipientes: bicarbonato de sódio, ácido cítrico, aspartame, aroma de limão.....q.s.p. 1 comprimido

Granulado

Cada envelope de granulado D 600 mg contém:

acetilcisteína.....600 mg
Excipientes: sacarina sódica, frutose, aroma de laranja, talco, dióxido de silício coloidal.....q.s.p. 1 envelope

Xarope

Cada 1 mL de xarope pediátrico contém:

acetilcisteína.....20 mg
Excipiente: metilparabeno, benzoato de sódio, edetato dissódico, carmelose sódica, sacarina sódica, aroma de framboesa, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água purificada.....q.s.p. 1 mL

Cada 1 mL de xarope adulto contém:

acetilcisteína.....40 mg
Excipiente: metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, carmelose sódica, sacarina sódica, sorbitol, aroma de grenadine (romã), aroma de morango, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água purificada.....q.s.p. 1 mL

Conteúdo de sacarose, frutose, sorbitol, sacarina sódica e aspartame por apresentação:

Apresentação	Quantidade por comprimido, envelope (5 g) e xarope (por mL):				
	Sacarose	Frutose	Sorbitol	Sacarina sódica	Aspartame
Comprimido efervescente 200 mg	-	-	-	-	20,00 mg
Comprimido efervescente 600 mg	-	-	-	-	20,00 mg
Granulado D 600 mg	-	4,32 g	-	12,00 mg	-
Xarope Pediátrico 20 mg/mL	-	-	-	0,40 mg	-
Xarope Adulto 40 mg/mL	-	-	120,00 mg	0,40 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 da acetilcisteína 200 mg 3x/dia via oral em 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 significativos em favor do grupo que usou acetilcisteína 200 mg 2x/dia em formulação granulada por via oral em todos os itens analisados (Multicenter Study Group, 1980).

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

Após 2 meses de tratamento com acetilcisteína, observou-se 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 AB 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 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

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

Miranda Ribeiro e colaboradores 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 e cols, 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 nenhum outro medicamento foi administrado durante o tratamento com acetilcisteína, que foi administrada por via oral por 4 dias na dose de 100 ou 200 mg 3 vezes/dia, 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 e cols, 1980).

Rudnik e colaboradores realizaram 3 ensaios não controlados para avaliar a eficácia e segurança da acetilcisteína oral (50 mg 2 vezes/dia a 200 mg 3 vezes/dia) 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 a redução dos achados patológicos na radiografia de tórax também foram relatados em 15 casos. Apenas em 5 crianças nenhuma melhora foi observada (Rudnik J e cols, 1980).

Szekely tratou 20 crianças de 6 a 12 anos com bronquite crônica comprovada broncoscopicamente com 100 mg 3 vezes/dia acetilcisteína por 37 dias. Durante o estudo, nenhum outro medicamento foi administrado, exceto em caso de febre, em que eram administrados 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 e cols, 1980).

Intoxicação por paracetamol

Diversos estudos clínicos realizados mostraram o efeito hepatoprotetor da acetilcisteína em pacientes intoxicados por paracetamol (Petterson RG e cols, 1977; Prescott LF e cols, 1977, 1981; Rumack BH e cols, 1981; Harrison PH 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, independentemente da concentração sérica de paracetamol (Smilkstein MJ e cols, 1988).

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Um estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, duplo-mascarado e 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. Especula-se 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. Esse estudo analisou a utilização de acetilcisteína por 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 por via oral pode substituir a via inalatória quando o tratamento não se mostrar eficaz;
- mesmo que o tratamento via inalatória seja eficaz, o tratamento por via oral é pelo menos não inferior;
- a administração por via oral tem vantagens relacionadas à facilidade de aplicação da medicação, ao menor custo e à ausência de eventos adversos comuns às medicações de uso inalatório.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O princípio ativo do **Fluimucil®** 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 propriedades tornam **Fluimucil®** 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 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 produzido pela enzima mieloperoxidase dos fagócitos ativados (Repine, 1997; Cotgreave, 1997). A estrutura da sua molécula 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). A 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 ao 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 e 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, a 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 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/m² para a área sob a curva de concentração plasmática/tempo (AUC) e C_{máx} (Pendyal, 1995).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à acetilcisteína e/ou aos 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.

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fluimucil® comprimido efervescente 200 mg e 600 mg:

Contém aspartame (edulcorante).

Atenção: Contém fenilalanina.

Este medicamento contém 136,90 mg de sódio/comprimido, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.





Fluimucil® Granulado D 600 mg:

Atenção: contém 4.321 mg de frutose/envelope.

Não deve ser utilizado em pacientes com intolerância hereditária à frutose. Esta apresentação deve ser utilizada com cautela por pacientes diabéticos.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Fluimucil® Xarope 20 mg/mL:

Este produto contém benzoato de sódio que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Fluimucil® Xarope 40 mg/mL:

Atenção: Contém sorbitol em quantidade que pode causar efeito laxativo.

Esta apresentação não deve ser utilizada em pacientes com intolerância hereditária à frutose. Esta apresentação deve ser utilizada com cautela por pacientes diabéticos.

Este medicamento contém 101,98 mg de sódio/dose, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES

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

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

A administração de acetilcisteína, principalmente no início do tratamento, pode fluidificar a secreção brônquica e aumentar seu volume. Se o paciente não conseguir expectorar efetivamente, 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 e, 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 medicamento 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 **Fluimucil®** 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 medida de precaução, é preferível evitar o uso de **Fluimucil®** 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 medicamento 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.

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg:

Contém aspartame (edulcorante).

Atenção: Contém fenilalanina.

Este medicamento contém 136,90 mg de sódio/comprimido, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Fluimucil® Granulado D 600 mg:

Atenção: contém 4.321 mg de frutose/envelope.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Fluimucil® Xarope 20 mg/mL:

Este produto contém benzoato de sódio que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Fluimucil® Xarope 40 mg/mL:

Atenção: Contém sorbitol em quantidade que pode causar efeito laxativo.

Este medicamento contém 101,98 mg de sódio/dose, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.





- Dados Pré-Clínicos

Toxicidade de doses repetidas

Durante um período de 12 semanas, ratos machos e fêmeas foram submetidos à administração oral de NAC nas doses de 250, 500 e 1000mg/kg, durante os sete dias da semana. Os resultados indicaram uma boa tolerabilidade do composto, sem evidências de toxicidade sistêmica. Os principais achados se concentraram na observação de irritabilidade, sendo que a frequência de efeitos gastrointestinais foi baixa nas doses mais altas de 500 e 1000mg/kg. O estudo envolveu 96 machos e 96 fêmeas de ratos da espécie Sprague Dawley. As doses foram administradas por via oral. Conforme demonstrado no estudo, as doses de 250, 500 e 1.000 mg por quilograma administradas a ratos correspondem a aproximadamente 4, 8 e 16 vezes a dose terapêutica máxima diária em humanos, conforme estabelecido com base na superfície corporal, considerando um adulto de 60 kg e fatores de conversão padrão (rato: 6,2; coelho: 3,1).

Outro estudo realizado, revelou que 16 cachorros Beagle de ambos os sexos, entre 18 e 20 meses de idade, sobreviveram ao tratamento prolongado sem exibir quaisquer reações adversas ou alterações de comportamento. Não foram observadas diferenças significativas no peso corporal entre os grupos tratados e de controle. Além disso, os testes hematológicos e urinários realizados durante o estudo e após a morte dos animais não revelaram eventos adversos. As doses administradas, variando entre 50, 150 e 300mg/kg/dia ao longo de 52 semanas, foram bem toleradas, mesmo nas doses mais elevadas, demonstrando uma boa tolerabilidade mesmo em um período prolongado de administração oral. Conforme demonstrado no estudo, as doses de 50, 150 e 300 mg por quilograma administradas a cachorros correspondem a aproximadamente 3, 8 e 17 vezes a dose terapêutica máxima diária em humanos, conforme estabelecido com base na superfície corporal, considerando um adulto de 60 kg e fatores de conversão padrão (cachorro: 1,8).

Toxicidade aguda

Estudos avaliaram a toxicidade aguda da administração oral de NAC em ratos e camundongos, no estado de jejum e alimentado, tanto adultos quanto recém-nascidos. Em adultos alimentados, foram testadas doses variando entre 4.000 e 11.000 mg/kg. Os resultados mostraram que os ratos alimentados apresentaram sedação, pelos arrepiados, desconforto abdominal e hipotermia com desaparecimento dos sintomas após 48 horas. Alguns animais em jejum faleceram entre 1 a 4 horas após a administração, com sinais de edema pulmonar, já os neonatos faleceram de dificuldade respiratória com dispnéia e cianose. Doses menores induziram os mesmos sintomas observados em animais alimentados, mas os animais em jejum morreram entre 24 a 72 horas devido a úlceras e sangramentos gástricos. Resultados semelhantes foram observados em camundongos.

Toxicidade reprodutiva

Outro estudo avaliou os possíveis efeitos adversos da N-acetilcisteína (NAC) na oogenese, função das gônadas, comportamento sexual e fertilidade de ratas fêmeas, bem como nos primeiros estágios embrionários. A NAC foi administrada oralmente em quatro grupos de 24 ratos virgens, iniciando 14 dias antes do acasalamento e continuando até o sexto dia de gravidez, em doses de 250, 500 e 1000 mg/kg, uma vez ao dia, sete dias por semana. Em cada grupo, 15 ratas foram sacrificadas no vigésimo primeiro dia de gravidez para análise de parâmetros uterinos, enquanto as outras ratas deram à luz naturalmente, permitindo a observação do período de gestação, parto, número e viabilidade dos filhotes. Os resultados indicam que a NAC não afetou a função das gônadas, o ciclo ou a taxa de fertilidade, nem os primeiros estágios da fase embrionária. Além disso, observou-se um período prolongado de acasalamento em algumas fêmeas tratadas, o qual não foi dose-dependente e não afetou a performance de acasalamento, apresentando, na verdade, uma maior performance nas ratas tratadas quando comparadas ao grupo controle.

A administração oral de 500, 1000 e 2000 mg/kg/dia de NAC em ratas fêmeas do 6º ao 15º dia de gestação não resultou em sinais de eventos adversos ou mortalidade atribuídos às mães. O peso corporal, a duração da gestação e o processo de parto foram comparáveis entre os grupos. Além disso, o desenvolvimento dos produtos da concepção não foi afetado pelo tratamento durante o período organogenético, mesmo na dose mais alta (2000 mg/kg/dia).

A administração oral de NAC ocorreu por intubação gástrica em doses de 250, 500 e 1000mg/kg/dia foi realizada em ratos fêmeas do 15º dia de gestação até o 21º dia pós-parto. Não foram observados sinais de malformação ou mortalidade atribuídos à NAC nas mães. O peso corporal, a duração da gestação e o processo de parto foram comparáveis entre os quatro grupos avaliados. Além disso, os parâmetros quantitativos durante o período de lactação, incluindo o número e o peso corporal dos filhotes, bem como os parâmetros físicos e de comportamento, não apresentaram nenhuma influência negativa decorrente do tratamento com NAC. Conforme demonstrado no estudo, a dose de 250, 500 e 1000mg por quilograma por dia administrada aos ratos equivale à dose aplicada em humanos, ajustada pelo peso corporal, garantindo assim uma abordagem terapêutica equivalente.

Os fetos tratados, obtidos a partir de amostras sacrificadas no 21º dia de gestação, não apresentaram sinais de embriotoxicidade, teratogenicidade ou retardo no crescimento. Análises realizadas durante o período de lactação, incluindo a quantidade e o comportamento, também não revelaram influência negativa do tratamento.

Embriotoxicidade

A administração de N-acetilcisteína (NAC) por via oral nas doses de 250, 500 e 750mg/kg/dia foi conduzida em grupos de 15-17 coelhas fêmeas durante o período gestacional, do 6º ao 18º dia, com o objetivo de analisar os efeitos sobre o desenvolvimento embrionário e fetal. Uma fêmea do grupo de 250 mg/kg morreu no 24º dia de gestação devido a erro de intubação. Na necropsia, foi observada pneumonia extensa e supurativa. Outra fêmea, do grupo de 500 mg/kg, apresentou diminuição do apetite e perda de peso no 12º dia, sangramento vaginal no 16º dia, aborto no 17º dia e faleceu no 18º dia de gestação. A necropsia revelou efeitos patológicos dose-dependentes, incluindo pequenas áreas de congestão na mucosa do estômago e do duodeno, sendo esta a única alteração patológica atribuída à NAC. O tratamento com acetilcisteína induziu uma redução dose-dependente no consumo alimentar em todos os grupos, especialmente nos primeiros dias de tratamento. No entanto, a dose mais elevada (750mg/kg/dia) resultou em perda de peso, mortalidade e interrupção da gravidez. As doses de 250 e 500mg/kg/dia não evidenciaram eventos adversos no desenvolvimento, crescimento e viabilidade dos embriões. Por outro lado, a dose de 750mg/kg/dia induziu letalidade embrionária, atribuída ao sofrimento materno, uma vez que não foram observadas evidências de retardo de crescimento ou desenvolvimento anormal nos fetos viáveis ao termo. Conforme demonstrado no estudo, as doses de 250, 500 e 750 mg por quilograma administradas a coelhos correspondem a aproximadamente 8, 16 e 24 vezes a dose terapêutica máxima diária em humanos, conforme estabelecido com base na superfície corporal, considerando um adulto de 60 kg e fatores de conversão padrão (coelho: 3,1).

Fertilidade

Uma investigação abordou a toxicidade sistêmica e os possíveis eventos adversos nos comportamentos sexuais e na fertilidade dos machos durante o ciclo espermato gênico prévio ao acasalamento. Foram utilizados 4 grupos de ratos, compostos por machos e fêmeas em igual número, recebendo respectivamente: placebo, NAC nas doses de 250mg/kg, 500mg/kg e 1000mg/kg. Cada grupo de 12 machos foi acasalado duas vezes, nas semanas 16 e 22, com 24 fêmeas não tratadas. Os resultados indicaram que, em relação à fertilidade dos machos, houve um comportamento normal em todos os grupos, porém, a taxa de fertilidade diminuiu nos grupos que receberam as doses mais altas de NAC (500mg/kg e 1000mg/kg), enquanto o grupo que recebeu 250mg/kg não apresentou diferença em relação ao grupo controle. Durante o período gestacional, as fêmeas de todos os grupos demonstraram aumento de peso normal sem achados anormais. Houve uma leve e transitória redução no consumo alimentar e no ganho de peso corporal nas doses de



500 e 1000 mg/kg e, nos exames post-mortem observou-se uma incidência maior de hematúria (nas doses de 500 e 1000 mg/kg) e de cilindros no sedimento urinário (na dose de 500 mg/kg) em comparação com o grupo controle, sendo estes os únicos sinais de toxicidade sistêmica registrados. A mortalidade de machos e fêmeas ocorreu devido a erros de intubação e administração intratraqueal, mas, globalmente, os resultados indicaram uma boa tolerância às doses administradas. Os testes hematológicos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, assim como a análise de urina, com exceção de vestígios hialinos ou granulares encontrados em três ratos machos que receberam 500mg/kg. Em suma, o estudo foi conduzido em ratos (machos e fêmeas), com doses administradas durante 28 semanas por via oral, demonstrando uma boa tolerância global.

Exames pós morte revelaram que, embora o peso não tenha sido afetado, houve uma redução na contagem, mobilidade e progressão linear do esperma nas doses mais elevadas. Entretanto, não foram observadas alterações histopatológicas nos órgãos genitais ou no esperma. Em relação aos sinais físicos e à ingestão de alimentos, houve poucas variações, sendo uma pequena queda na ingestão de alimentos nos grupos de doses mais altas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

Interação com antitussígenos

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

Interação com carvão

O uso de carvão (Chamberlain, 1993; Klein-Schwartz, 1981; Renzi, 1985) ativado pode reduzir o efeito de **Fluimucil®**.

Interação com outros medicamentos

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

Interação com antibióticos

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 (Parry, 1977; Martindale, 2021; Lawson, 1965; Meyler’s Side Effect Drugs; Goswami, 2010).

Interação com nitroglicerina ou com medicamentos à base de nitrato

A administração concomitante de nitroglicerina e acetilcisteína causam hipotensão significante e aumento da dilatação da artéria temporal. Se houver necessidade de tratamento concomitante com nitroglicerina e acetilcisteína, os pacientes devem ser monitorados, pois pode ocorrer hipotensão, inclusive grave, devendo-se ter atenção para a possibilidade de cefaleias (Ardissino, 1997).

Interação com carbamazepina

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 (DRUGDEX® Acetylcysteine, 2015; Holcombe, 1994).

Interações com alimentos

Até o momento não foi relatada interação entre **Fluimucil®** e alimentos. Não há nenhuma indicação quanto a administração do produto antes ou após as refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fluimucil® comprimido efervescente: válido por 24 meses.

Fluimucil® granulado 600 mg: válido por 24 meses.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Fluimucil® xaropes: válido por 24 meses.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

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

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

Fluimucil® Xarope após aberto, válido por 14 dias.

Fluimucil® comprimido efervescente é apresentado em forma de comprimido branco, circular e efervescente, de odor sulfúreo (enxofre) e sabor cítrico de limão.

Fluimucil® granulado é apresentado sob a forma de pó cristalino de coloração branca e sabor cítrico de laranja.

Fluimucil® xarope é apresentado em uma solução incolor de leve odor sulfúreo, aroma de framboesa (xarope pediátrico) e morango com romã (xarope adulto).

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

Fluimucil® deve ser administrado somente por via oral.

Fluimucil® comprimido efervescente deve ser dissolvido em meio copo d’água em temperatura ambiente e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução obtida. O comprimido causa pouca efervescência ao ser dissolvido.

Fluimucil® granulado deve ser dissolvido com o auxílio de uma colher, em meio copo d’água em temperatura ambiente e ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução.

Caso o paciente esqueça de tomar uma dose, ele deve tomá-la o quanto antes e tomar a dose seguinte como de costume, isto é, na hora regular e sem dobrar a dose.

Posologia

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

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

- Afecções pulmonares

Pediátrico (crianças acima de 2 anos):

Fluimucil® xarope pediátrico 20 mg/mL:





Idade	Dose	Frequência
2 a 4 anos	100 mg (5 mL)	2 a 3 vezes ao dia
Acima de 4 anos	100 mg (5 mL)	3 a 4 vezes ao dia

Adultos:

Fluimucil® xarope adulto 40 mg/mL, granulado D600 mg e comprimido efervescente de 200 mg e 600 mg: de maneira geral, 600 mg ao dia, conforme as seguintes recomendações:

Apresentação	Dose	Frequência
Xarope 40 mg/mL	600 mg (15 mL)	1 vez ao dia, de preferência à noite
Granulado D 600 mg	600 mg (1 envelope)	1 vez ao dia, de preferência à noite
Comprimido efervescente	200 mg (1 comprimido)	2 a 3 vezes ao dia
Comprimido efervescente	600 mg (1 comprimido)	1 vez ao dia, de preferência à noite

- Complicação Pulmonar da Fibrose Cística

Pediátrico (crianças acima de 2 anos de idade): 200 mg (10 mL de xarope pediátrico) a cada 8 horas;

Adultos: 200 mg (5 mL de xarope adulto ou 1 comprimido efervescente de 200 mg) a 400 mg (10 mL de xarope adulto ou 2 comprimidos efervescentes de 200 mg) a cada 8 horas

- 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.

Somente para Fluimucil® comprimido efervescente: **Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

9. REAÇÕES ADVERSAS

Fluimucil® 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/anafilatóide, broncoespasmo, angioedema, rash e prurido foram relatadas 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, erupção cutânea, angioedema, prurido, piroxia (aumento da temperatura corpórea) e hipotensão.

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

Reações muito raras ($\leq 1/10.000$): choque anafilático, reação anafilática/anafilatóide 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 muco-cutânea relatada. Por isso, é preciso consultar o médico caso ocorra 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

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

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique também qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br).

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.

Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br) em casos de dúvidas.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0084.0075

Responsável Técnica: Juliana Paes de Oliveira - CRF-SP 56.769

Fluimucil® Comprimido Efervescente 200 mg

Produzido por:

ZAMBON Switzerland Ltd.

Via Industrial, 13 - 6814 Cadempino - Suíça

Fluimucil® Comprimido Efervescente 600 mg

Produzido por:

ZAMBON S.p.A.

Via della Chimica, 9, Vicenza – Itália

Fluimucil Granulado D 600 mg

Produzido por:

ZAMBON Switzerland Ltd.

Via Industria, 13 - 6814 Cadempino – Suíça





Fluimucil® Xarope

Produzido por:

OPELLA Healthcare Brazil Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 175 – Suzano – SP

Ou

Unither Indústria Farmacêutica Ltda

Avenida Mario de Oliveira, 605 - Distrito Industrial 2 – Barretos – SP

Fluimucil® Comprimido Efervescente e Granulado:

Importado e Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º Andar

Vila Gertrudes – São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

®Marca Registrada

Fluimucil® Xarope:

Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.401 – Torre Jequitibá – 9º Andar

Vila Gertrudes – São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

®**Marca Registrada**

Zambon LINE

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800-0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/07/2026



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 N-acetylcysteine 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 pulmonary 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, Verbeken 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, S-carboxymethylcysteine 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, Zoernpfenning 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

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, Zebrak 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 Rev 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, Hallemberg 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, Herzenberg 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.

BPSFLUORAV29



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2013	0278565/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica (Versão Inicial)	VPS1	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100 mg, 200 mg e 600 mg, c/ 6 e 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
22/05/2015	0451408/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/05/2015	0436893/15-2	Alteração de Local de Embalagem Secundária e Alteração de Responsável Técnico (Fluimucil® Granulado)	-	Dizeres Legais	VPS2	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg c/ 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 200mg c/ 6 e 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.
14/07/2015	0620584/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2015	0619568/15-7	Inclusão de Local de Embalagem Secundária (Fluimucil® Granulado)	-	Dizeres Legais	VPS3	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg c/ 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 200mg c/ 6 e 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.
04/09/2015	0790687/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 4, 5, 6 e 9.	VPS4	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg c/ 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 200mg c/ 6 e 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.
02/12/2015	1051044/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Correção Ortográfica	VPS5	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg c/ 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 200mg c/ 6 e 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.
09/11/2016	2470636/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2016 (200mg) e 04/08/2016 (600mg)	2114339/16-1 (200mg) e	Redução do Prazo de Validade com Manutenção	-	Item 7	VPS6	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 200mg c/ 16 envelopes de 5g.



				2155663/16-6 (600mg)	dos Cuidados de Conservação.				Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.
12/01/2017	0060610/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/10/2016	2383126/16-1 (Fluimucil® Xarope 2%) 2383101/16-6 (Fluimucil® Xarope 4%)	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise (Fluimucil® Xarope 2% e Xarope 4%)	12/12/2016	Dizeres Legais	VPS7	Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador. Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral 40 mg/mL. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
20/03/2017	0447927/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2016 (Fluimucil® Gran. 200mg) 04/08/2016 (Fluimucil® Gran. D600mg)	2145377/16-2 (Fluimucil® Gran. 200mg) 2155664/16-4 (Fluimucil® Gran. D600mg)	Inclusão de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional com Prazo de Análise (Fluimucil® Granulado 200mg e D600mg)	20/02/2017	Dizeres Legais	VPS8	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 200mg c/ 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.
19/09/2018	0911492/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS9	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100 mg, 200 mg e 600 mg, c/ 6 e 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
12/03/2019	0219283/19- 7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Notificação de Exigência Nº 0161548/19-3 recebida em 21/02/2019.	-	Apresentações	VPS10	Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
15/03/2019	0231926/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	Notificação de Exigência Nº 0161548/19-3 recebida em 21/02/2019.	-	Apresentações	VPS11	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100mg c/ 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 200mg c/ 6 e 16 envelopes de 5g. Granulado p/ solução oral 600mg c/ 16 envelopes de 5g.
31/10/2019	2657090/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2020	0582761/20-2	RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de Razão Social do Local de Fabricação.	-	Dizeres Legais	VPS12	Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador. Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral 40 mg/mL.



									Embalagem com 120 mL + copo dosador.
23/04/2020	1267423/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2019 (Fluimucil® Gran. 100mg)	0352627/19-5	Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	13/05/2019	Apresentações Composição Itens 5, 7 e 8 Dizeres Legais	VPS13	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 100 mg c/ 16 envelopes de 5 g.
09/07/2020	2214082/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2017 (Fluimucil® Gran. 200mg) e 20/09/2019 (Fluimucil® Gran. 200mg e 600mg)	2128081/17-9 e 2218650/19-6	Notificação de Descontinuação Definitiva de Fabricação (Fluimucil® Gran. 200mg) e Exclusão de Local de Fabricação do Medicamento (Fluimucil® Gran. 200mg e 600mg)	- (Fluimucil® Gran. 200mg) e 06/12/2019 (Fluimucil® Gran. 200mg e 600mg)	Apresentações Composição Itens 5, 7 e 8 Dizeres Legais	VPS14	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 200 mg e 600mg c/ 16 envelopes de 5 g.
27/10/2020	3744244/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS15	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
11/01/2022	0144375/22-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 2 e 3 Referências bibliográficas	VPS16	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
11/03/2022	1025094/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Item 8 e Referências bibliográficas	VPS17	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g.



									Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
05/05/2022	2677939/22-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2021	4655648/21-0	7148 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	03/03/2022	Dizeres Legais	VPS18	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg e 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg , c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
18/05/2022	2825218/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações	VPS19	Fluimucil® Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 60.
07/10/2022	4796484/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS20	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16 e 60. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg , c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
21/12/2023	1456927/23-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2023	0981579/23-0	AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ	12/12/2023	Dizeres Legais	VPS21	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16 e 60. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg , c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.



05/03/2024	0270024/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Posologia e Modo de Usar	VPS22	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16 e 60. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
19/03/2024	0341771/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2024	0324337/24-1	10999 – RDC 73/2016 – NOVO – Mudança de Excipientes responsáveis pela Cor e Sabor	15/03/2024	Composição e Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS23	Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g.
31/07/2024	1048650/24-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2024	0947377/24-7	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	11/07/2024	Dizeres Legais	VPS24	Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
28/11/2025	1543561/25-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 4, 5, 7 e Dizeres Legais	VPS25	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16 e 60. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
12/01/2026	0028973/26-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2025 (Xarope 2%) e 17/12/2025 (Xarope 4%)	1595044/25-1 (Xarope 2%) e 1615981/25-1 (Xarope 4%)	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	17/12/2025	Dizeres Legais	VPS26	Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
13/02/2026	0152002/26-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Itens 3, 4, 5 8 e 9	VPS27	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16.



						-			Fluimucil® Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16 e 60. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
27/05/2026	0520107/26-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Item 8	VPS28	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16 e 60. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.
08/07/2026	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Item 5	VPS29	Fluimucil® Comprimido efervescente 200 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16. Fluimucil® Comprimido efervescente 600 mg sabor limão para uso oral. Embalagem c/ 16 e 60. Fluimucil® Granulado p/ solução oral 600 mg, c/ 16 envelopes de 5 g. Fluimucil® Xarope 20 mg/mL sabor framboesa e Xarope 40 mg/mL sabor morango com romã para uso oral. Embalagem com 120 mL + copo dosador.