

FLUIMUCIL®

Acetilcisteína 300 mg/3mL
Solución inyectable, para
nebulizaciones e instilaciones

COMPOSICIÓN

Cada ampolla (3mL) contiene:

Acetilcisteína 300mg

Excipientes (edetato de sodio, hidróxido de sodio y agua para inyección) c.s.p una ampolla.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Para terapia mucolítica intravenosa por inhalación / instilación o sistémica local en el caso de enfermedades respiratorias que conducen a la formación de secreciones viscosas que no pueden ser o son insuficientemente expectoradas.

- Neumología: Todas las formas de bronquitis, enfisema, atelectasia, bronquiectasia, fibrosis quística.
- Enfermedades ORL: Laringitis, sinusitis, faringitis, así como en pacientes laringectomizados.
- Cirugía: Profilaxis de complicaciones broncopulmonares con mucostasis.
- Pediatría: Bronquitis, fibrosis quística.

Para terapia intravenosa como antídoto para la intoxicación por Paracetamol.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía respiratoria (endotraqueal e inhalatoria) / Vía Ótica y Nasal

Aplicación por inhalación:

Adultos: Inhalación de 1 ampolla 1 o 2 veces al día.

Niños en edad en la cual se garantice una participación activa: Inhalación de ½ ampolla 1-2 veces al día.

Instilaciones

Adultos:

Intraauricular e intranasal: 2 a 3 gotas 2 a 3 veces al día;

Endotraqueal: 10 a 20 gotas hasta 1 ampolla 1 a 2 veces al día;

Administración en enjuague de otras cavidades corporales: ½ ampolla por aplicación.

Niños:

Intraauricular e intranasal: 1-2 gotas 1-2 veces al día;

Endotraqueal: 10 gotas a ½ ampolla 1 a 2 veces al día.

Vía parenteral (endovenosa e intramuscular)

Aplicación intravenosa

Como mucolítico en terapia intensiva

Adultos: 2 a 3 ampollas 2 a 3 veces al día.

Niños de 6 a 12 años: 1–1½ ampollas 2–3 veces al día.

Se recomienda diluir el contenido de las ampollas en una solución de NaCl al 0,9% o con una solución de glucosa al 5% y administrar la solución por infusión lenta y corta (en un tiempo de aproximadamente 5 minutos).

Niños de 2 a 6 años:

Para los niños menores de 6 años, el tratamiento oral con formas de dosificación adecuadas puede ser preferible a la terapia parenteral.

Si se hace la indicación de tratamiento parenteral, la dosis diaria habitual para niños menores de 6 años es de 10 mg de acetilcisteína por kg de peso corporal.

Como antídoto para la intoxicación por acetaminofén.

Vía intravenosa

Si se sospecha una intoxicación grave por paracetamol, se debe determinar el tratamiento preventivo inmediato y la gravedad determinando el nivel sérico de paracetamol.

Régimen de dosificación intravenosa según Prescott

Dosis total: 300 mg / kg de acetilcisteína, en un tiempo total de 21 horas.

Se recomienda el siguiente régimen de tratamiento:

Pacientes con un peso corporal ≥ 20 kg

Las ampollas de punción al 20% (Fluimucil 20%) son más adecuadas para esta aplicación especial.

Pacientes con un peso corporal menor de 20 kg

Bolo inicial 150 mg / kg en solución de 3 ml / kg (administrar en 60 min.) seguido de 50 mg / kg en 7 mL / kg (administrar en 4 horas), seguido de 100 mg / kg en 14 ml / kg (administrar en 16 horas).

Dependiendo del peso corporal, las ampollas de punción al 20% (Fluimucil 20%) son más adecuadas.

También se puede administrar un bolo inicial más rápido durante 15 minutos, pero la administración lenta en bolo (administrar en 60 minutos) reduce la probabilidad de reacciones anafilactoides.

CONTRAINDICACIONES

Como mucolítico:

Hipersensibilidad al principio activo Acetilcisteína o a alguno de los excipientes del producto.

Niños menores de 2 años.

Como antídoto:

En el caso de una amenaza de intoxicación por paracetamol, el tratamiento antídoto con acetilcisteína también se puede llevar a cabo en el caso de hipersensibilidad anamnésica o niños pequeños con las medidas de seguimiento / acompañamiento adecuadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Observación General

El ligero olor a azufre no indica un cambio en el producto, pero pertenece a la naturaleza específica del ingrediente activo.

Administración tópica como mucolítico.

En la terapia con aerosoles de pacientes con asma, es aconsejable administrar Fluimucil 300mg/3mL de forma concomitante con broncodilatadores.

La administración simultánea de un antitusivo puede, al inhibir el reflejo de la tos y la autolimpieza fisiológica de las vías respiratorias, provocar una acumulación de secreciones con riesgo de broncoespasmo e infección de las vías respiratorias.

Los pacientes con asma bronquial deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento. En caso de producirse un broncoespasmo, se debe suspender la acetilcisteína y se deben tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Administración sistémica como mucolítico.

La administración intravenosa de acetilcisteína debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Es más probable que se produzcan efectos adversos del tratamiento con acetilcisteína si la administración es demasiado rápida o en exceso. Por lo tanto, se recomienda seguir estrictamente las instrucciones de dosificación.

Existe evidencia de que los pacientes con antecedentes de atopia y asma tienen un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica / anafilactoide.

Intolerancia a la histamina

La acetilcisteína conduce a una inhibición de la diamino oxidasa (DAO) en un 20-50% in vitro. Por tanto, se recomienda precaución en pacientes con intolerancia a la histamina.

Sugerencia para pacientes con dieta baja en sodio (excipientes de especial interés)

Fluimucil 300mg/3mL contiene 43 mg de sodio (1,9 mmol) por ampolla de 3 mL, lo que corresponde al 2,15% de la ingesta diaria máxima de sodio de 2 g recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones cutáneas

Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell, asociadas con el uso de acetilcisteína.

Si se producen nuevos cambios en la piel y las mucosas, se debe buscar un médico de inmediato y se debe suspender el uso de acetilcisteína.

Hemorragia gastrointestinal

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de hemorragia gastrointestinal (como antecedentes de úlcera péptica activa), especialmente cuando se administran concomitantemente con otros medicamentos que tienen un efecto irritante sobre la mucosa gástrica.

Como antídoto

Reacciones anafilácticas / anafilactoides

Se producen reacciones anafilácticas / anafilactoides con acetilcisteína, especialmente a la dosis inicial. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente para detectar signos de una reacción anafilactoide durante

este tiempo. El asma y la hipervolemia (sobrecarga de líquidos) son factores de riesgo para desarrollar estos efectos indeseables. Muy raramente se han notificado casos mortales de acetilcisteína intravenosa como antídoto en la intoxicación por paracetamol asociada con reacciones anafilácticas / anafilactoides.

Estas reacciones a la acetilcisteína suelen ocurrir de 15 a 60 minutos después del inicio de la infusión. En muchos casos de reacciones anafilactoides, detener temporalmente la infusión y tomar antihistamínicos alivia suficientemente los síntomas. Sin embargo, en el caso de reacciones sistémicas de grado superior, también pueden ser necesarios broncodilatadores inhalados, adrenalina y corticosteroides.

Si se utilizan antihistamínicos para controlar una reacción, la perfusión puede reiniciarse a modo de prueba con una monitorización cuidadosa a una velocidad de perfusión de 50 mg / kg durante 4 horas; si se tolera, seguido de la última perfusión de 16 horas (100 mg / kg durante 16 horas).

Fluidos corporales y electrolitos

En pacientes con un peso corporal inferior de 40 kilos, la terapia como antídoto se debe dosificar cuidadosamente debido al posible riesgo de hipervolemia (sobrecarga de líquidos) con una consiguiente hiponatremia, convulsiones y muerte. Es por eso que se recomienda seguir estrictamente las instrucciones de dosificación.

Coagulación

La administración de acetilcisteína puede prolongar el tiempo de protrombina además de la toxicidad del paracetamol.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS INTERACCIONES

No se cuenta con estudios de interacción in vivo con el medicamento.

Hasta el momento los reportes sobre la inactivación de antibióticos por la acetilcisteína corresponden solamente a experimentos in vitro, en los cuales las sustancias en cuestión fueron mezcladas directamente. Por esta razón, Fluimucil 300mg/3mL no debe administrarse en una solución junto con otros medicamentos. Dado que los compuestos de Tiol pueden formar compuestos de adición con Naftoquinonas, también existe la posibilidad teórica de que se produzca una reacción con la vitamina K. Aunque no se ha establecido si esto puede ocurrir in vivo, la administración de vitamina K para el tratamiento de la hipoprotrombinemia en la insuficiencia hepática debe iniciarse varias horas después del final de la administración de acetilcisteína. Si se administra Trinitrato de glicerol (nitroglicerina) al mismo tiempo, los efectos vasodilatadores y antiplaquetarios pueden aumentar y puede producirse hipotensión.

Si se considera necesario el tratamiento concomitante con Nitroglicerina parenteral y acetilcisteína, se debe vigilar al paciente para detectar una posible hipotensión, que puede ser grave y que puede estar indicada por un posible dolor de cabeza.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos sobre un número limitado de mujeres embarazadas expuestas no indicaron efectos adversos en el embarazo o la salud fetal o neonatal.

No se dispone de experiencia de estudios epidemiológicos.

Los estudios en animales no han demostrado que la toxicidad directa o indirecta afecte el embarazo, el desarrollo embrionario, el desarrollo fetal y / o el desarrollo posnatal.

Se recomienda usar con precaución durante el embarazo.

Lactancia

No hay estudios disponibles que demuestren si la acetilcisteína se excreta en la leche materna o no.

Fluimucil 300mg/3mL no debe usarse durante la lactancia a menos que sea claramente necesario.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

El efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no ha sido investigado.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes debido a la administración intravenosa de acetilcisteína comunicadas en la bibliografía son: erupción cutánea, urticaria y prurito, y aparecen con mayor frecuencia durante la administración del bolo inicial.

En un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado, se evidenció la aparición de los siguientes efectos adversos durante las 2 primeras horas después de la administración intravenosa de Acetilcisteína:

Frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1 / 10.000$).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: reacción anafilactoide (17%).

Enfermedad del corazón

Frecuentes: Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Faringitis, rinorrea, estertores, broncoespasmo.

Desórdenes gastrointestinales

Frecuentes: Vómitos (11%), náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, erupción.

Enfermedades vasculares

Frecuentes: Enrojecimiento de la cara.

Las siguientes reacciones adversas se conocen a partir de muchos años de estudios post-comercialización; la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Administración local

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilácticas / anafilactoides.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo, rinorrea.

Trastornos gastrointestinales: Estomatitis, vómitos, náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, urticaria, erupción cutánea, prurito.

Administración sistémica (para administración intravenosa de dosis altas)

Trastornos del sistema inmunológico: Shock anafiláctico, reacción anafiláctica / anafilactoide, hipersensibilidad.

Enfermedad cardíaca: Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Broncoespasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Vómitos, náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, urticaria, enrojecimiento facial, erupción cutánea, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema facial.

Exploraciones complementarias: Disminución de la presión arterial, prolongación del tiempo de protrombina.

Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell, asociadas con el uso de acetilcisteína. Si se producen nuevos cambios en la piel y las membranas mucosas, se debe buscar atención médica inmediatamente y suspender el uso de acetilcisteína. En la mayoría de estos casos notificados, está involucrado al menos otro fármaco, que podría potencialmente potenciar los efectos mucocutáneos descritos.

Varios estudios han confirmado una disminución de la agregación plaquetaria durante el uso de acetilcisteína. La importancia clínica de este evento hasta ahora es incierta.

La notificación de sospechas de efectos secundarios después de la aprobación es de gran importancia. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de efectos secundarios nuevos o graves.

TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS

Administración por vía intravenosa

Los síntomas de una sobredosis en una administración intravenosa son similares a los efectos adversos, pero de mayor intensidad.

En caso de una sobredosis se debe interrumpir la perfusión e iniciar un tratamiento sintomático.

No existe un tratamiento antidoto específico. La acetilcisteína es dializable.

Administración local

No se han reportado casos de sobredosis con la administración local.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: R05CB01

Mecanismo de acción y farmacodinámica.

Fluimucil 300mg/3mL contiene el ingrediente activo acetilcisteína, un derivado de Cisteína con un grupo-SH libre que tiene propiedades mucolíticas y antioxidantes.

El efecto mucolítico de la acetilcisteína se basa en la propiedad del grupo-SH para reducir los enlaces disulfuro de las mucoproteínas del moco.

La propiedad antioxidante de Fluimucil 300mg/3mL se basa en que los compuestos electrofílicos y oxidantes son inactivados directamente por la acetilcisteína e indirectamente por el glutatión. Los compuestos electrofílicos se inactivan por conjugación, los compuestos oxidantes se neutralizan por reducción.

La acetilcisteína proporciona a través de la Cisteína un precursor esencial de la síntesis de glutatión y, por lo tanto, aumenta las reservas de glutatión endógeno.

El glutatión es un importante agente nucleofílico y antioxidante activo del organismo y por tanto es de gran importancia para la protección del mismo. El glutatión también puede reducir los metabolitos electrófilos reactivos tóxicos causados por ciertos tipos de intoxicación (por ejemplo, intoxicación por paracetamol) mediante la formación de sustancias inertes.

Inactivar los complejos

Fluimucil 300mg/3mL no afecta las defensas del organismo ni la función ciliar de la membrana mucosa de las vías respiratorias y no provoca la degradación de la fibrina ni de los coágulos de sangre.

Eficacia clínica

Fluimucil 300mg/3mL disuelve la mucosidad dura de las vías respiratorias, promueve la expectoración y ayuda a satisfacer la necesidad de toser. Esto facilita la respiración.

Otros parámetros clínicos en los que Fluimucil 300mg/3mL puede influir positivamente en determinadas circunstancias son la disnea y la función pulmonar.

Fluimucil 300mg/3mL actúa como antídoto en la intoxicación por paracetamol aumentando el contenido de glutatión de los hepatocitos o reemplazando el glutatión en forma de un sustrato alternativo, necesario para la conjugación de los metabolitos tóxicos del paracetamol.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, la acetilcisteína se distribuye rápidamente en el organismo, principalmente en el medio acuoso del espacio extracelular y alcanza las concentraciones más altas en el hígado, riñones, pulmones y moco bronquial.

La acetilcisteína se encuentra en el cuerpo parcialmente en forma libre y parcialmente unida de forma reversible a las proteínas plasmáticas a través de puentes disulfuro.

Después de la administración intravenosa. La dosis de 200 mg de acetilcisteína mostró los siguientes datos farmacocinéticos:

La concentración plasmática máxima de acetilcisteína total (libre y unida) fue de 120 $\mu\text{mol} / \text{L}$, para la forma libre fue de 75 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

El volumen de distribución fue 0,47 l / kg (libre y unido) y 0,59 l / kg (forma libre). Se determinó que el aclaramiento total era de 0,11 l / h / kg (total) y 0,84 l / h / kg (libre). La vida media de eliminación fue de aproximadamente 5,6 horas, para la forma libre de aproximadamente 2 horas.

Se puede esperar una vida media de eliminación prolongada en recién nacidos o pacientes con insuficiencia hepática grave.

Eliminación

Aproximadamente el 30% de la dosis administrada se excreta directamente a través de los riñones. Los principales metabolitos son la cistina y la cisteína. Además, se excretan pequeñas cantidades de taurina y sulfatos.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios sobre la excreción de la porción no eliminada por vía renal.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

En estudios de toxicidad aguda, se determinaron valores de LD50 oral a 8 y > 10 g / kg de peso corporal en ratones y ratas. Según los resultados de las pruebas in vitro e in vivo, se consideró que la acetilcisteína no era genotóxica. No se llevaron a cabo investigaciones sobre el potencial carcinogénico de la acetilcisteína. Se realizaron estudios de embrión / fetotoxicidad en conejas y ratas preñadas mediante la administración oral de acetilcisteína durante el período de organogénesis. No se observaron fetos con malformaciones en ninguno de los dos estudios experimentales.

Los estudios de fertilidad se llevaron a cabo con acetilcisteína administrada por vía oral en ratas. El tratamiento de ratas hembra con dosis orales de hasta 1000 mg / kg / día no mostró evidencia de deterioro de la fertilidad de las hembras.

El tratamiento de ratas macho con acetilcisteína a una dosis oral de 250 mg / kg / día durante 16 semanas no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo general de los animales (multiplicado por la dosis terapéutica máxima), una disminución de la fertilidad masculina y un deterioro de los parámetros de los espermatozoides se observaron.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Edetato de sodio, hidróxido de sodio, agua para inyección.

INCOMPATIBILIDADES

La acetilcisteína es incompatible con la mayoría de los metales y es inactivada por sustancias oxidantes, por lo que se deben usar cubiertos de vidrio o plástico (pero no de goma) para la administración.

Fluimucil 300mg/3mL no debe administrarse junto con otros medicamentos, en particular con antibióticos, en la misma solución o con los mismos cubiertos.

Influir en los métodos de diagnóstico

La acetilcisteína puede influir en la determinación colorimétrica del contenido de salicilatos.

En los análisis de orina, la acetilcisteína puede afectar los resultados de la determinación de cuerpos cetónicos.

VIDA ÚTIL

5 años.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No utilizar el producto luego de su fecha de expira.

Almacenar a temperaturas menores a 30°C, protegido de la luz y mantener fuera del alcance de los niños.

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja con 5 ampollas de 3 mLc/u.

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre del 2019.

LUKOLL S.A.C.
R.U.C: 20507062653