

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluimucil Complex 500 mg / 200 mg comprimidos efervescentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por comprimido efervescente:

Paracetamol .500 mg

Acetilcisteína 200 mg

Excipientes con efecto conocido:

Aspartamo (E-951) 60 mg, sorbitol (E-420) 510 mg, sodio 273 mg (12 mmoles) como: hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro y docusato de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos efervescentes.

Los comprimidos son redondos, planos y de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en resfriados y procesos gripales que cursen con o sin fiebre, dolor leve o moderado y secreciones mucosas espesas. Fluimucil complex está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis recomendadas:

- Mayores de 12 años: un comprimido efervescente cada 8-12 horas (dos o tres veces al día). No superar la dosis de 600 mg de acetilcisteína/día (3 comprimidos efervescentes). No tomar más de un comprimido por toma.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática: ver sección 4.4 de **advertencias**.

Población pediátrica

Este medicamento no tiene indicaciones para su administración a niños menores de 12 años, debido a la dosis de paracetamol.

Forma de administración:

Vía oral.

El comprimido efervescente debe disolverse en un vaso de agua y no ingerirlo hasta que haya cesado completamente el burbujeo.

Se recomienda beber abundante cantidad de líquido durante el día.

Si la fiebre, si existe, persiste después de 3 días, el paciente empeora, los síntomas persisten después

de 5 días, o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica del paciente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Niños menores de 12 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Paracetamol

- Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares, o con disfunción renal grave y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas –cerveza, vino, licor,...- al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g /día de paracetamol repartidos en varias tomas.
- En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/ día de paracetamol y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas.
- Debe evitarse el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo en todos los medicamentos que utiliza.
- Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.
- Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.
- Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4 g.
- Se recomienda controlar los pacientes asmáticos, sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas cuando se les administra paracetamol (reacción cruzada). Aunque dichas reacciones sólo se manifestaron en una minoría de dichos pacientes, en algunos casos se pueden producir reacciones graves, especialmente cuando se administran dosis altas de paracetamol. Su uso puede aumentar el riesgo de desarrollar asma en niños y adultos.
- Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Acetilcisteína

- Se evaluará la administración del medicamento en pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave, ya que puede aumentar la obstrucción de las vías respiratorias o inducir broncoespasmo, especialmente si se administra por vía inhalatoria. Si se produjera broncoespasmo se interrumpirá la administración de acetilcisteína y se instaurará el tratamiento adecuado.
- Como los mucolíticos, como la acetilcisteína, pueden perturbar la barrera de la mucosa digestiva, en pacientes con úlcera gastroduodenal se deberá evaluar la necesidad de su uso frente al riesgo de hemorragia. Se recomienda precaución en la utilización del producto en pacientes con úlcera péptica o antecedentes de úlcera péptica, en especial en caso de administración concomitante con otros medicamentos con efecto conocido de irritación de la mucosa gástrica. Si se observa la aparición de molestias gástricas, se debe reevaluar la situación clínica.

- La administración de acetilcisteína, principalmente al inicio del tratamiento, podría fluidificar la secreción bronquial y dar lugar a un aumento de la expectoración. Si el paciente no es capaz de expectorar de forma efectiva, debe llevarse a cabo un drenaje postural y broncoaspiración.
- Acetilcisteína puede afectar el metabolismo histamínico de forma moderada, por consiguiente se debe administrar con precaución en el tratamiento de larga duración en pacientes con intolerancia histamínica, puesto que se pueden producir síntomas de intolerancia (cefalea, rinitis vasomotora, prurito).
- En pacientes con deficiencia hereditaria de glutatión, la acetilcisteína puede reducir la producción de eritrocitos por incrementar los niveles de glutatión.
- La eventual presencia de olor sulfúreo no indica alteración del preparado, sino que es propia del principio activo acetilcisteína.

Información sobre excipientes:

Este medicamento contiene 510 mg de sorbitol en cada comprimido.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento

- Este medicamento contiene 273 mg de sodio por comprimido equivalente a 13,65 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 60 mg de aspartamo en cada comprimido. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN) No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al paracetamol:

El paracetamol se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol.

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa a la terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajas posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Diuréticos del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** incrementa la semivida plasmática del paracetamol, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** aumento de los niveles plasmáticos de paracetamol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico** (colestiramina): disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.
- **Flucloxacilina:** se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interacciones debidas a la acetilcisteína:

- **Antibióticos** como amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas: si se administran junto con acetilcisteína pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas por lo menos 2 horas. Esto no se refiere a loracarbef.
- **Antitusivos y sustancias inhibidoras de las secreciones bronquiales** (como anticolinérgicos, antihistamínicos...): dado que provocan la inhibición del reflejo de la tos o inhiben las secreciones bronquiales, no se recomienda su administración con acetilcisteína ya que pueden dificultar la eliminación de las secreciones.
- **Carbamazepina:** El uso concomitante de acetilcisteína y carbamazepina puede dar lugar a niveles subterapéuticos de carbamazepina, incrementando en el paciente el riesgo de actividad epiléptica, con aparición retardada.
- **Nitroglicerina:** Se ha demostrado que la administración simultánea de nitroglicerina y acetilcisteína produce una hipotensión significativa e incremento de la dilatación de la arteria temporal. Si es necesario la terapia conjunta de nitroglicerina y acetilcisteína, los pacientes deben ser controlados por la aparición de hipotensión, que puede ser grave, y advertir a los pacientes sobre la posibilidad de cefaleas.
- Sales de algunos metales como el **oro, calcio, hierro:** debido al posible efecto quelante de la acetilcisteína, debe tenerse en cuenta que puede reducir la biodisponibilidad de dichas sales. En este caso se recomienda espaciar las tomas al menos 2 horas.

No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína de forma concomitante con otros medicamentos.

Interferencias con pruebas analíticas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene paracetamol y acetilcisteína, que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas.

Paracetamol:

El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

Acetilcisteína:

- La acetilcisteína puede interferir con el método de valoración colorimétrica para la determinación de salicilatos.
- La acetilcisteína puede interferir con el ensayo de cetonas en orina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad: No hay datos disponibles en humanos.

Embarazo:

Paracetamol: Datos epidemiológicos de uso oral de dosis terapéuticas de paracetamol, indican que no se producen efectos indeseables ni en la embarazada, en el feto, ni en el recién nacido.

Los estudios de reproducción no muestran malformaciones ni efectos tóxicos. Por lo que bajo condiciones normales de uso, el paracetamol se puede usar durante el embarazo, después de la evaluación beneficio/riesgo.

Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes.

Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Acetilcisteína: Los datos clínicos relativos al uso de acetilcisteína en mujeres embarazadas, son limitados. Los estudios en animales no han mostrado efectos directos o indirectos indicativos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de Fluimucil Complex durante el embarazo.

Antes de utilizar el medicamento en el embarazo se debe realizar una valoración de los riesgos frente a los beneficios potenciales. Se recomienda la administración de acetilcisteína bajo supervisión médica durante el embarazo.

Lactancia:

Paracetamol:

Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de paracetamol de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños. Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

Acetilcisteína:

Se desconoce si acetilcisteína o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir o abstenerse del tratamiento con Fluimucil Complex, tras considerar el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento para la madre.

Se recomienda su administración bajo supervisión médica durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Acetilcisteína: No existe evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes tablas exponen las reacciones adversas según clasificación de órganos del sistema y frecuencia.

Las categorías de frecuencia que se exponen se definen según la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Relacionadas con el paracetamol:

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Clasificación de órganos del sistema	<u>Reacciones adversas</u>		
	<u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	<u>Muy raras</u> ($<1/10.000$)	<u>Frecuencia no conocida</u> (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica	
Trastornos del sistema nervioso			Cefaleas inducidas por el abuso de analgésicos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia.	
Trastornos vasculares	Hipotensión		
Trastornos hepatobiliares	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones cutáneas graves	
Trastornos renales y urinarios		Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4).	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.	

Relacionadas con la acetilcisteína:

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la administración oral de acetilcisteína son de naturaleza gastrointestinal. Con menor frecuencia se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluido shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, angioedema, erupción cutánea y prurito.

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas			Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	Muy raras ($<1/10.000$)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus			
Trastornos cardiacos	Taquicardia			
Trastornos vasculares			Hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, disnea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, náuseas	Dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción cutánea, angioedema, prurito			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia			Edema facial
Exploraciones complementarias	Hipotensión			

En casos muy raros, se ha descrito la aparición de reacciones cutáneas graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell en conexión temporal con la administración de acetilcisteína. En la mayoría de los casos se pudo identificar también al menos otro fármaco sospechoso de desencadenar el síndrome mucocutáneo.

En caso de producirse cualquier alteración en la piel o membranas mucosas, debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetilcisteína y solicitar asistencia médica.

Varios estudios han confirmado una reducción en la agregación plaquetaria en presencia de acetilcisteína, aunque aún no está confirmada la significación clínica de dicho efecto.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Paracetamol:

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos puedan causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica, comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST
- **FASE IV** (7-8 días): recuperación.

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 g/ml o menores de 30 ≤µg/ml las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día pueden dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: la N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de peso corporal de N-acetilcisteína durante un período de 21 horas.

La acetilcisteína se administra mediante perfusión intravenosa preferentemente utilizando como solución de perfusión glucosa al 5% , aunque es posible utilizar cloruro de sodio al 0,9% si la solución de glucosa al 5% no resultara aconsejable.

La perfusión debe realizarse lentamente para reducir el riesgo de efectos adversos.

La dosis debe calcularse utilizando el peso real del paciente para determinar el volumen total de solución.

Para mayor información consultar la ficha técnica del medicamento en la que se incluyen tablas de posología, tanto para adultos como para niños, que detallan por rangos de peso, dosis, volumen a perfundir y velocidad de perfusión.

ADULTOS Y ADOLESCENTES (> 40 KG DE PESO CORPORAL)

El ciclo completo de tratamiento con acetilcisteína comprende 3 perfusiones intravenosas consecutivas:

Primera perfusión: Dosis inicial de 150 mg/kg de peso corporal en 200 ml de solución durante 1 hora.

Segunda perfusión: 50 mg/kg de peso corporal en 500 ml durante las 4 horas siguientes.

Tercera perfusión: 100 mg/kg de peso corporal en 1 l durante las 16 horas siguientes.

NIÑOS

Los niños se deben tratar con las mismas dosis y pauta que los adultos. Sin embargo, el volumen de solución a perfundir debe modificarse tomando en consideración la edad del paciente y el peso corporal debido al posible riesgo de congestión vascular pulmonar por sobrecarga de fluidos.

El ciclo completo de tratamiento con acetilcisteína comprende 3 perfusiones intravenosas consecutivas:

Primera perfusión:

Dosis inicial de 150 mg/kg de peso corporal en perfusión durante 1 hora (150 mg/kg/h), administrada como solución de 50 mg/ml a una velocidad de 3 ml/kg/h.

Segunda perfusión:

Dosis: 50 mg/kg de peso corporal en perfusión durante 4 horas (12,5 mg/kg/h), administrada como solución de 6,25 mg/ml a una velocidad de 2 ml/kg/h.

Tercera perfusión:

Dosis: 100 mg/kg de peso corporal en perfusión durante 16 horas (6,25 mg/kg/h), administrada como solución de 6,25 mg/ml a una velocidad de 1 ml/kg/h.

No se recomienda la administración conjunta de acetilcisteína con otros medicamentos, en particular no se debe mezclar con medicamentos para tratar las infecciones (antibióticos), debido a la posible inactivación del antibiótico (principalmente antibióticos β -lactámicos).

Acetilcisteína:

En caso de ingestión masiva, se puede producir una intensificación de los efectos adversos, fundamentalmente de tipo gastrointestinal como náuseas, vómitos y diarrea.

No existe antídoto específico para acetilcisteína por lo que se recomienda aplicar tratamiento sintomático.

Se mantendrán las vías respiratorias libres de secreciones, recostando al paciente y practicando aspiración bronquial. Si se estima necesario, se realizará un lavado gástrico (si no han transcurrido más de 30 minutos después de la ingestión).

Voluntarios sanos recibieron 11,2 g acetilcisteína al día durante tres meses, sin efectos adversos graves.

Dosis orales de hasta 500 mg de acetilcisteína / kg peso corporal fueron toleradas sin ningún síntoma de intoxicación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Paracetamol, combinaciones excluidos psicodélicos. Código ATC: N02BE51.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Paracetamol:

El paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE₁ en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

Acetilcisteína:

La acetilcisteína es un agente mucolítico que disminuye la viscosidad de las secreciones mucosas, fluidificando el moco sin aumentar su volumen, a la vez que activa el epitelio ciliado, con lo que favorece la expectoración y la normalización de la función mucociliar.

Su efecto mucolítico se explica por la despolimerización de los complejos mucoproteico y ácidos nucleicos, que aumentan la viscosidad al componente vítreo y purulento del esputo y otras secreciones, efecto que lleva a cabo su grupo sulfhidrilo libre (-SH), rompiendo los puentes disulfuro y disminuyendo la viscosidad del moco.

La acetilcisteína también ejerce una acción antioxidante directa a través del mismo grupo sulfhidrilo libre (-SH), que actúa directamente sobre los grupos electrofílicos de los radicales oxidantes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Fluimucil Complex 500 mg/ 200 mg Comprimidos efervescentes tiene una absorción, metabolismo y eliminación dependiente de sus principios activos.

Paracetamol:

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El

paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Acetilcisteína:

Absorción

La acetilcisteína se absorbe completamente tras administración oral. Debido a una metabolización en la pared intestinal y al efecto de primer paso hepático, la biodisponibilidad de acetilcisteína por vía oral es escasa (aprox. 10%). En pacientes con diversas enfermedades respiratorias o cardíacas, la concentración máxima plasmática se obtiene entre dos y tres horas tras su administración, y los niveles permanecen altos durante un periodo de 24 h.

Distribución

La acetilcisteína se distribuye en la forma no metabolizada (20%) y metabolizada (activa) (80%), y puede encontrarse principalmente en el hígado, riñones, pulmones y secreciones bronquiales.

El volumen de distribución de la acetilcisteína varía de 0.33 a 0.47 l/kg. La fijación a proteínas plasmáticas es escasa, aproximadamente del 50% a las 4 horas de la dosis y disminuye hasta el 20% a las 12 h.

Biotransformación

La acetilcisteína sufre un extenso metabolismo rápido en la pared intestinal e hígado tras su administración oral. El compuesto que resulta, cisteína, es considerado un metabolito activo. Después de esta etapa de transformación, la acetilcisteína y la cisteína comparten la misma ruta metabólica.

Eliminación

El aclaramiento renal puede alcanzar alrededor del 30% del aclaramiento corporal total. La semivida terminal de la acetilcisteína total tras la administración oral es de 6.25 (4.59 - 10.6) h.

Linealidad / no linealidad

La farmacocinética de la acetilcisteína es proporcional a la dosis administrada en el rango de dosis entre 200-3200 mg/m² para AUC y C_{max}.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Paracetamol:

El paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos.

Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo de paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se han descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (p.ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de

tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas.

Fertilidad: No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de paracetamol producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

Acetilcisteína:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro (E-330), sorbitol (E-420), hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio anhidro, aspartamo (E-951), aroma de cidra, leucina, dimeticona, docusato de sodio.

6.2. Incompatibilidades

La acetilcisteína es incompatible con ciertos metales, incluidos hierro y cobre, así como con el látex, oxígeno y sustancias oxidantes. Se debe evitar el contacto con estos materiales.

Si se mezclan soluciones de acetilcisteína con antibióticos como amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas, pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas al menos un intervalo de 2 horas.

No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína de forma concomitante con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

12 ó 16 comprimidos efervescentes.

Los comprimidos efervescentes están envasados en blísters de papel/polietileno/aluminio/surlyn.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local, o se procederá a su devolución a la farmacia

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zambon S.A.U.
Maresme 5. Polígono Can Bernades-Subirá
08130 Santa Perpetua de Mogoda (Barcelona) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69489

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2007
Fecha de la última revalidación: Diciembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.