

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flumil 100 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 3 ml contiene 300 mg de acetilcisteína.

1 ml de solución contiene:

Principio activo: Acetilcisteína 100 mg

Excipiente(s) con efecto conocido: Sodio 14,3 mg (0,63 mmol)
(como edetato de disodio e hidróxido de sodio)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Aspecto de la solución: Solución transparente e incolora con un ligero olor azufrado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Flumil 100 mg/ml solución inyectable está indicado como adyuvante mucolítico de los procesos respiratorios, en presencia de hipersecreción bronquial como:

- Bronquitis aguda y crónica
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema
- Complicaciones pulmonares de la fibrosis quística
- Facilitación de maniobras en anestesia en broncoscopias, broncografías y broncoaspiración
- Bronquiectasias
- Complicaciones obstructivas e infecciosas por traqueotomía y broncopulmonares por intervención quirúrgica

para adultos y niños a partir de 2 años.

4.2. Posología y forma de administración

Administración local:

Inhalación por nebulización:

Adultos y niños a partir de 12 años: una ampolla de 300 mg una o dos veces al día durante 5 a 10 días.

Niños entre 2 y 12 años: hasta una ampolla de 300 mg una o dos veces al día durante 5 a 10 días en los niños que cooperen.

Vía endotraqueobronquial:

Adultos y niños a partir de 12 años: una ampolla de 300 mg (60 gotas) una o dos veces al día durante 5 a 10 días.

Niños entre 2 y 12 años: hasta una ampolla de 300 mg (60 gotas) una o dos veces al día durante 5 a 10 días

Administración parenteral:

Flumil 100 mg/ml puede administrarse en las afecciones broncopulmonares cuando sea imposible o dificultoso el tratamiento por vía local o cuando el médico prefiera la vía sistémica (falta de cooperación por parte del paciente, reposo obligado en cama, respiración en circuito cerrado, etc.).

Vía intramuscular:

Adultos y niños a partir de 12 años: una ampolla de 300 mg una o dos veces al día administrada mediante inyección profunda.

Niños entre 2 y 12 años: 150 mg (media ampolla de 3 ml) una o dos veces al día administrada mediante inyección profunda.

Vía intravenosa:

El medicamento debe administrarse mediante perfusión lenta en solución salina o solución de glucosa al 5%.

Adultos y niños a partir de 12 años: una ampolla de 300 mg una o dos veces al día.

Niños entre 2 y 12 años: 150 mg (media ampolla de 3 ml) una o dos veces al día.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento debe ser establecida de acuerdo a la evolución clínica. La duración media es de 5-10 días, aunque se podría permitir un tratamiento prolongado en ciertos casos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la acetilcisteína o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
No administrar en niños menores de 2 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración de acetilcisteína, principalmente al inicio del tratamiento, podría fluidificar la secreción bronquial y aumentar su volumen. Si el paciente no es capaz de expectorar de forma efectiva, debe llevarse a cabo un drenaje postural y broncoaspiración.

Acetilcisteína debe administrarse por vía intravenosa bajo una estricta supervisión médica. Es más probable que aparezcan reacciones adversas tras la perfusión intravenosa con acetilcisteína si el fármaco se administra de una forma demasiado rápida o en una cantidad excesiva. Por lo tanto, se recomienda seguir estrictamente las indicaciones que aparecen en la sección 4.2 Posología y forma de administración.

Asma bronquial

Existen evidencias de que los pacientes con antecedentes de atopía y asma pueden tener un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafilactoide. Los pacientes que sufran asma bronquial deben someterse a un estricto control durante el tratamiento. En caso de que se produzca broncoespasmo, debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetilcisteína e iniciarse el tratamiento apropiado. Este efecto broncoconstrictor puede prevenirse mediante el uso previo de un broncodilatador.

Reacciones anafilactoides

Especialmente durante la perfusión inicial de acetilcisteína se pueden producir reacciones anafilactoides de hipersensibilidad. Deben vigilarse los signos / síntomas de reacción anafilactoide en el paciente durante este período.

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).

Debido a la naturaleza del principio activo, el medicamento puede tener un ligero olor a azufre que no supone una alteración de sus características.

La acetilcisteína no es compatible con goma y determinados metales, especialmente hierro, níquel y cobre. Se debe evitar el contacto con materiales que los contengan (ver sección 6.2).

Niños y adolescentes

En niños y adolescentes son válidas las mismas precauciones y advertencias expuestas.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 43 mg de sodio por ampolla de 3 ml (1,9 mmol), equivalente al 2,15% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interferencias con pruebas analíticas

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones entre fármacos

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Se ha demostrado que la administración simultánea de nitroglicerina y acetilcisteína produce una hipotensión significativa y vasodilatación arterial. En caso de que los pacientes necesiten tratamiento simultáneo con nitroglicerina y acetilcisteína, deberá controlarse la aparición de hipotensión, que puede ser grave, y advertir a los pacientes sobre la posibilidad de cefaleas.

No deben administrarse simultáneamente fármacos antitusígenos y acetilcisteína, ya que la reducción del reflejo de la tos podría conducir a una acumulación de secreciones bronquiales.

El uso concomitante de carbamazepina con acetilcisteína puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de la carbamazepina y sus metabolitos aumentando el riesgo de sufrir convulsiones.

Hasta el momento, los informes sobre una inactivación de antibióticos por acetilcisteína únicamente se refieren a tests *in vitro* en los que dichas sustancias se mezclaron directamente. Por lo que se recomienda su uso por separado (ver sección 6.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos clínicos relativos al uso de acetilcisteína en mujeres embarazadas, son limitados. Los estudios en animales no han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). La acetilcisteína atraviesa la placenta. Por tanto, no se recomienda el uso de acetilcisteína durante el embarazo.

Lactancia

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

El medicamento sólo debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia después de valorar adecuadamente la relación beneficio / riesgo.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca del efecto de acetilcisteína sobre la fertilidad en el ser humano. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales en relación con la fertilidad humana a las dosis recomendadas (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a la acetilcisteína son principalmente de naturaleza anafilactoide y de hipersensibilidad siendo urticaria, rash, prurito y disnea las manifestaciones más frecuentes.

Tabla de reacciones adversas

Durante la experiencia post-comercialización se han descrito las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

Uso local:

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas (<i>Frecuencia no conocida*</i>)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo, rinorrea
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, vómitos, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción, prurito

* Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Uso parenteral:

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas (<i>Frecuencia no conocida*</i>)
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema, urticaria, rubefacción, erupción, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema facial
Exploraciones complementarias	Presión arterial disminuida, aumento del tiempo de protrombina

* Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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. El médico especialista determinará el tratamiento a seguir.

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

Vía intravenosa

Los síntomas de sobredosis son similares, aunque más intensos, que los observados en el caso de efectos adversos (ver sección 4.8).

El tratamiento de la sobredosis se basa en la interrupción inmediata de la administración de la perfusión y en el tratamiento sintomático, ya que no existe un antídoto específico. La acetilcisteína puede eliminarse mediante diálisis.

Uso local

No se han descrito casos de sobredosis con el uso local.

En teoría, cuando la acetilcisteína se administra localmente en dosis elevadas puede producirse un alto grado de licuefacción de las secreciones mucopurulentas, especialmente en aquellos pacientes con una expectoración o reflejo de la tos inadecuados.

Población pediátrica

Los síntomas y tratamiento descritos son aplicables de igual forma a la población pediátrica.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono 91 562 04 20.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Acetilcisteína, mucolíticos

Código ATC: R05CB01

Mecanismo de acción

La acetilcisteína es un agente mucolítico que ejerce una notable acción fluidificante y mucolítica sobre las secreciones mucosas y mucopurulentas. Esta acción se debe a la capacidad del grupo sulfhidrilo libre (-SH) de romper los puentes disulfuro despolimerizando las glucoproteínas del moco, reduciendo así su viscosidad.

Otras propiedades adicionales son la reducción de la hiperplasia inducida de las células mucosas, el aumento de la producción de surfactante por estimulación de los neumocitos de tipo II y estimulación de la actividad mucociliar, lo que lleva a un mejor aclaramiento mucociliar.

La acetilcisteína protege a la α 1-antitripsina, una enzima inhibidor de la elastasa, de la inactivación por el ácido hipocloroso (HOCl), un potente agente oxidante producido por la enzima mieloperoxidasa de los fagocitos activados.

Su estructura molecular permite además a la acetilcisteína atravesar fácilmente las membranas celulares. En el interior de la célula la acetilcisteína es desacetilada produciendo L-cisteína, que es un aminoácido esencial para la síntesis del glutathion (GSH).

La acetilcisteína ejerce además un efecto antioxidante indirecto a través de su papel como precursor de GSH, el cual es un tripéptido extremadamente reactivo que se encuentra difundido en los diversos tejidos de los organismos animales y es esencial para mantener la capacidad funcional y la integridad de la morfología celular. De hecho, es el mecanismo de defensa intracelular más importante contra los radicales oxidantes, tanto exógenos como endógenos, y muchas otras sustancias citotóxicas, incluido el paracetamol. Por lo tanto, la acetilcisteína representa un antídoto específico para la intoxicación por paracetamol.

Efectos farmacodinámicos

La acetilcisteína despolimeriza los complejos mucoproteicos y los ácidos nucleicos que confieren viscosidad al componente vítreo y purulento del esputo y otras secreciones.

Al ser un antioxidante, la acetilcisteína ejerce una acción citoprotectora en el tracto respiratorio frente a las reacciones tóxicas que desencadenan la liberación de radicales libres oxidantes de diferente etiología.

Eficacia clínica y seguridad

El efecto mucolítico de la acetilcisteína ha sido demostrado clínicamente en varios ensayos clínicos controlados por placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En el hombre, la acetilcisteína se absorbe por completo tras administración oral. Debido a una metabolización en la pared intestinal y al efecto de primer paso, la biodisponibilidad de la acetilcisteína por vía oral es muy baja (aproximadamente del 10%), no habiéndose descrito diferencias para las distintas formas farmacéuticas. En pacientes con distintas enfermedades respiratorias o cardíacas, la concentración plasmática máxima se alcanza entre una y tres horas después de la administración, manteniéndose altos los niveles durante un periodo de 24 horas.

Distribución

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

El volumen de distribución de la acetilcisteína oscila entre los 0,33 l/kg y los 0,47 l/kg. La unión a proteína es de aproximadamente el 50% cuatro horas después de la administración y disminuye al 20% a las 12 horas.

No se dispone de información sobre si acetilcisteína atraviesa la barrera hematoencefálica ni si se excreta en la leche materna.

La acetilcisteína atraviesa la placenta.

Biotransformación

La acetilcisteína sufre un rápido y amplio metabolismo en la pared intestinal y en el hígado tras la administración oral. El compuesto resultante, cisteína, se considera el metabolito activo. Tras esta etapa de transformación, la acetilcisteína y la cisteína comparten la misma ruta metabólica.

Eliminación

Tras una dosis intravenosa única de acetilcisteína, la concentración plasmática de acetilcisteína total experimenta un declive poli-exponencial con una vida media terminal ($T_{1/2}$) de 5,6 horas. El aclaramiento medio (CL) de acetilcisteína es de 0,11 litros/h/kg, constituyendo el aclaramiento renal aproximadamente el 30% del aclaramiento total.

Acetilcisteína atraviesa la placenta y se detecta en el cordón umbilical. No existe información disponible acerca de la excreción en la leche materna.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de acetilcisteína es proporcional a la dosis administrada en el intervalo de dosis de 200 – 3.200 mg/m² para AUC y C_{max} .

Pacientes pediátricos

La vida media de eliminación $T_{1/2}$ de acetilcisteína es más prolongada en neonatos (11 horas) que en adultos (5,6 horas). No se dispone de información en otros grupos de edad.

Insuficiencia hepática

En individuos con afectación hepática grave, en concreto cirrosis alcohólica (con puntuación Child-Pugh de 7-13) o cirrosis biliar primaria y/o secundaria (con puntuación Child-Pugh de 5-7), la $T_{1/2}$ aumentó en un 80% mientras que el aclaramiento disminuyó en un 30%, en comparación con el grupo de control.

Insuficiencia renal

No se dispone de información de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Edetato de sodio

Hidróxido de sodio (E524) (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Acetilcisteína no es compatible con goma y ciertos metales (por ejemplo hierro, níquel y cobre). Para la administración del medicamento se recomienda hacer uso de sistemas de suministro y componentes de ensamblaje de vidrio, silicona y plástico.

Flumil 100 mg/ml solución inyectable no debe mezclarse con otros medicamentos.

Hasta el momento, los informes sobre una inactivación de antibióticos por acetilcisteína únicamente se refieren a tests *in vitro* en los que dichas sustancias se mezclaron directamente.

6.3. Periodo de validez

5 años conservado en el embalaje exterior.

Administración local

Se aconseja abrir la ampolla en el momento de su empleo. Las ampollas abiertas sólo podrán utilizarse para uso local, debiéndose conservar en nevera durante un máximo de 24 horas.

Administración parenteral

Una vez abierto, utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

La solución, una vez diluida para su uso (en solución de glucosa al 5% o en solución de cloruro de sodio al 0,9%) se mantiene estable durante un período de 24 horas a 25°C.

Desechar después de usar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio tipo I topacio conteniendo 3 ml de una solución transparente e incolora.
Cada envase contiene 5 ampollas de vidrio topacio.

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 en la farmacia.

La solución de acetilcisteína para perfusión intravenosa se debe administrar diluida. La solución diluida es transparente, incolora o ligeramente violácea, con un ligero olor azufrado.

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.

Para la preparación de la solución, ver sección 4.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zambon, S.A.U.
Maresme, 5. Pol. Can Bernades-Subirà
08130-Sta. Perpètua de Mogoda (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

41474

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 1965

Fecha de la última renovación de la autorización: Septiembre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2019

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