Aires®
(acetilcisteína)

Bula para o profissional de saúde

Xarope

20 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Aires®
acetilcisteína

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Xarope de 20 mg/mL: embalagem contendo 1 frasco com 120mL + copo dosador.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL do xarope pediátrico (20 mg/mL) contém:
acetilcisteína ..... 20 mg
excipientes* q.s.p ..... 1 mL
Excipientes: carmelose, edetato dissódico, benzoato de sódio, sacarina sódica, ciclamato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, glicerol, hidróxido de sódio, essência de framboesa líquida hidrossolúvel, álcool etílico e água purificada.

Conteúdo de sorbitol e sacarina sódica:

Uso	Concentração	Quantidade por mL do xarope	
PEDIÁTRICO (Crianças acima de 2 anos)	Xarope 20 mg/mL	Sorbitol	Sacarina sódica
		194,33 mg	4,00 mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Aires® (acetilcisteína) é indicado quando se tem dificuldade para expectorar e há muita secreção densa e viscosa, tais como: bronquite crônica e suas exacerbações, enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite aguda, pneumonia, colapso pulmonar/atelectasia e fibrose cística/mucoviscidose. Também é indicado como antídoto na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Bronquite aguda
Um estudo multicêntrico, prospectivo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a eficácia de acetilcisteína 200 mg 3x/dia via oral 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 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 significativas 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 significativas 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 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. Hepatoxicidade 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 hepatoxicidade. 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, 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 significativas 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, menor custo e à ausência de eventos adversos comuns às medicações de uso inalatório.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
O princípio ativo do medicamento 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. Estas propriedades tornam acetilcisteína particularmente adequada 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 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 glutationa (GSH) (Bridgeman, 1991). A GSH é um tripeptídio extremamente reativo que se encontra difundido por igual nos diversos tecidos dos organismos animais e é essencial para a manutenção da capacidade funcional e da integridade da morfologia celular, pois é o mecanismo mais importante de defesa intracelular contra os radicais oxidantes (tanto exógenos como endógenos) e contra numerosas substâncias citotóxicas, incluindo o paracetamol (Tse, 2014; Dawson, 1984).
O paracetamol exerce sua ação citotóxica pelo empobrecimento progressivo de GSH. A acetilcisteína desempenha seu principal papel mantendo níveis adequados de GSH, contribuindo, assim para a proteção celular. Portanto a acetilcisteína é um antídoto específico para intoxicação por paracetamol (Atkuri, 2007; Burgunder, 1989).

Farmacocinética
Absorção
Em humanos, a acetilcisteína é completamente absorvida após administração oral (Dekhuijzen, 2006; De Caro, 1989). Devido ao metabolismo na parede intestinal e o efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da acetilcisteína ingerida oralmente é muito baixa (cerca de 10%) (Dekhuijzen, 2006; De Caro, 1989; Borgstrom, 1986; Olsson, 1988). Não foram referidas diferenças entre as várias formas farmacêuticas (De Caro, 1989; Holdiness, 1991).
Em pacientes com diferentes doenças respiratórias ou cardíacas, a concentração máxima no plasma é obtida entre duas 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, cisteína, é considerado o metabólito ativo. Após essa fase de transformação, a acetilcisteína e a cisteína compartilham a mesma via metabólica (Sjodin, 1989).

Excreção
O *clearance* renal pode representar cerca de 30% do *clearance* total do organismo. Após a administração oral a meia vida terminal de acetilcisteína total é de 6,25 (4,59 a 10,6) horas (Martindale, 2021; Olsson, 1988).

Linearidade / não Linearidade
A farmacocinética da acetilcisteína é proporcional à dose administrada no intervalo de doses entre 200-3200 mg / m^2 para a área sob a curva de concentração plasmática / tempo (AUC) e Cmáx (Pendyala, 1995).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à acetilcisteína e/ou demais componentes de sua formulação.
Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

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 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.
A 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).

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

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

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

O paciente que utiliza a acetilcisteína pode dirigir e operar máquinas, pois o medicamento não diminui a atenção e o estado de vigília do paciente.

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

Contém ciclamato de sódio, sacarina sódica e sorbitol (edulcorantes).

Este medicamento contém 1% de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.

A acetilcisteína xarope contém sorbitol. Esta apresentação não deve ser utilizada em pacientes com intolerância hereditária à frutose. Esta apresentação deve ser utilizada com cautela por pacientes diabéticos.

A acetilcisteína xarope 20 mg/mL e contém p-hidroxibenzoato (metilparabeno e propilparabeno). Estas substâncias podem causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

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 1000 mg/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 gastrintestinais foi baixa nas doses mais altas de 500 e 1000 mg/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 300 mg/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 dispneia 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 oogênese, 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 1000 mg 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 750 mg/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 necrópsia, 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 necrópsia 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 500 mg/kg/dia não evidenciaram eventos adversos no desenvolvimento, crescimento e viabilidade dos embriões. Por outro lado, a dose de 750 mg/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 espermatogênico prévio ao acasalamento. Foram utilizados 4 grupos de ratos, compostos por machos e fêmeas em igual número, recebendo respectivamente: placebo, NAC nas doses de 250 mg/kg, 500 mg/kg e 1000 mg/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 (500 mg/kg e 1000 mg/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 500 mg/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 mortem 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
A acetilcisteína não deve ser administrada 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 da acetilcisteína.
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 causa 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 pode resultar em níveis subterapêuticos de carbamazepina.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.
Prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, o medicamento é válido por 14 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Característica do produto: xarope límpido incolor, leve odor sulfúreo, aroma de framboesa e isento de partículas estranhas.

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
Aires® (acetilcisteína) deve ser administrado somente por via oral.

Posologia
De maneira geral a posologia de Aires® (acetilcisteína) 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.
As doses descritas a seguir poderão ser aumentadas até o dobro a critério médico.

- Afecções pulmonares
Pediátrico (crianças acima de 2 anos) - xarope

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

Indicações específicas para uso pediátrico
- Complicação Pulmonar da Fibrose Cística
Crianças acima de 2 anos de idade: 200 mg (10 mL de xarope pediátrico) 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, seguida de doses únicas de 70 mg/kg de peso corpóreo a cada 4 horas, por 1-3 dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A acetilcisteína é bem tolerada, 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/anafilactóide, broncoespasmo, angioedema, *rash* e prurido foram relatadas com menor frequência.
Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): hipersensibilidade, cefaleia, zumbido nos ouvidos, taquicardia, vômito, diarreia, estomatite, dor abdominal, náusea, urticária, erupção cutânea, angioedema, prurido, pirexia (aumento da temperatura corpórea) e hipotensão.

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

Reações muito raras (≤ 1/10.000): choque anafilático, reação anafilática/ anafilactóide 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 assim que ocorrer alguma nova alteração na pele ou em membranas mucosas e a acetilcisteína deve ser interrompida imediatamente. Também já foi descrita redução da agregação plaquetária com o uso da acetilcisteína. O significado clínico desta alteração ainda não está estabelecido.
Se for observada qualquer outra reação não descrita nesta bula, informe seu médico.

Notificação de Evento Adverso
Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos.
Em casos de eventos adversos notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Os voluntários saudáveis receberam 11,2 g de acetilcisteína por dia durante três meses sem quaisquer efeitos indesejáveis graves. Doses orais de até 500 mg de acetilcisteína/kg de peso corporal foram bem toleradas sem quaisquer sintomas de intoxicação (Pendyala, 1995; Miller, 1983).
A superdosagem pode levar a sintomas gastrintestinais, como náusea, vômito e diarreia.
Não há antídoto específico para a acetilcisteína e o tratamento é sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1437

Produzido por:
GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A
CNPJ: 03.485.572/0001-04
VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA
Anápolis – GO
Indústria Brasileira

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 08/07/2026.

Central de Atendimento
momentafarma.com.br
central@momentafarma.com.br
0800 703 1550

PAPEL RECICLÁVEL

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 idhiopatic 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 https://www.medicinescomplete.com/#/content/martindale/3701-r?hspl=Acetylcysteine
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 mucolitics. 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 l, 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, Herzemberg 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 idhiopatic 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.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/10/2022	4868748/22-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/ VPS	xarope 20 mg/mL
12/01/2026	0031300/26-0	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 10. Superdose Referências Dizeres legais	VPS	xarope 20 mg/mL
29/04/2026	0418607265	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VPS	xarope 20 mg/mL
-	-	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções	VPS	xarope 20 mg/mL

Aires®
(acetilcisteína)

Bula para o profissional de saúde

Granulado

600 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Aires®
acetilcisteína

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Granulado 600 mg: embalagem com 16 envelopes de 5 g.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada envelope contém:
acetilcisteína ..... 600 mg
excipientes* q.s.p. ..... 5 g
*Excipientes: sacarina sódica, aroma de laranja, corante amarelo crepúsculo, dióxido de silício e frutose.

Conteúdo de frutose e sacarina sódica:

Concentração	Quantidade por envelope (5 g)	
	frutose	sacarina sódica
Granulado 600 mg	4,117 g	30 mg

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 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 significativas 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 por via oral teve porcentagem menor estatisticamente significativas 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 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 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. Hepatoxicidade 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 hepatoxicidade. 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 significativas 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 por 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 ausência de eventos adversos comuns às medicações de uso inalatório.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
O princípio ativo do Aires® é a acetilcisteína 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. Estas atividades tornam Aires® 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 que é 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 glutationa (GSH) (Bridgeman, 1991). A GSH é um tripeptídio extremamente reativo que se encontra difundido por igual nos diversos tecidos dos organismos animais e é essencial para a manutenção da capacidade funcional e da integridade da morfologia celular, pois é o mecanismo mais importante de defesa intracelular contra os radicais oxidantes (tanto exógenos como endógenos) e contra numerosas substâncias citotóxicas, incluindo o paracetamol (Tse, 2014; Dawson, 1984).
O paracetamol exerce sua ação citotóxica pelo empobrecimento progressivo de GSH. A acetilcisteína desempenha seu principal papel mantendo níveis adequados de GSH, contribuindo, assim para a proteção celular. Portanto a acetilcisteína é um antídoto específico para intoxicação por paracetamol (Atkuri, 2007; Burgunder, 1989).

Farmacocinética
Absorção
Em humanos, a acetilcisteína é completamente absorvida após administração oral (Dekhuijzen, 2006; De Caro, 1989). Devido ao metabolismo na parede intestinal e o efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da acetilcisteína ingerida oralmente é muito baixa (cerca de 10%) (Dekhuijzen, 2006; De Caro, 1989; Borgstrom, 1986; Olsson, 1988). Não foram referidas diferenças entre as várias formas farmacêuticas (De Caro, 1989; Holdiness, 1991). Em pacientes com diferentes doenças respiratórias ou cardíacas, a concentração máxima no plasma é obtida entre duas 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, cisteína, é considerado o metabólito ativo. Após essa fase de transformação, a acetilcisteína e a cisteína compartilham a mesma via metabólica (Sjodin, 1989).

Excreção
O *clearance* renal pode representar cerca de 30% do *clearance* total do organismo. Após a administração oral, a meia vida terminal de acetilcisteína total é de 6,25 (4,59 a 10,6) horas (Martindale, 2021; Olsson, 1988).

Linearidade / não Linearidade
A farmacocinética da acetilcisteína é proporcional à dose administrada no intervalo de doses entre 200-3200 mg / m^2 para a área sob a curva de concentração plasmática / tempo (AUC) e $C_{máx}$ (Pendyala, 1995).

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 1000 mg/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 1000 mg/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 300 mg/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 dispneia 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 oogênese, 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 1000 mg/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 750 mg/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 necrópsia, 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 necrópsia 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 (750 mg/kg/dia) resultou em perda de peso, mortalidade e interrupção da gravidez. As doses de 250 e 500 mg/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 espermatogênico prévio ao acasalamento. Foram utilizados 4 grupos de ratos, compostos por machos e fêmeas em igual número, recebendo respectivamente: placebo, NAC nas doses de 250 mg/kg, 500 mg/kg e 1000 mg/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 (500 mg/kg e 1000 mg/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 500 mg/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 mortem 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade conhecida à acetilcisteína e/ou aos demais componentes de sua formulação.
Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

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

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 histórico de úlcera, especialmente no caso de administração concomitante a outros medicamentos com conhecido efeito irritativo à mucosa gástrica.
A administração de acetilcisteína, principalmente no início do tratamento, pode fluidificar a secreção brônquica e aumentar seu volume. Se efetivamente o paciente não conseguir expectorar, deve ser realizada a drenagem postural, aspiração brônquica e/ou outras medidas de drenagem de secreção.

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

Pacientes portadores de asma brônquica
Devem ser rigorosamente monitorados durante o tratamento; se ocorrer broncoespasmo, suspender Aires® (acetilcisteína) imediatamente e iniciar tratamento adequado.
A 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).

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

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

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

O paciente que utiliza a acetilcisteína pode dirigir e operar máquinas, pois o medicamento não diminui a atenção e o estado de vigília do paciente

Atenção pacientes sob dietas restritivas de sódio: a acetilcisteína de uso oral adulto contém sódio.

Contém sacarina sódica (edulcorante).

Atenção: contém o corante amarelo crepúsculo.

Atenção: contém 4,117 g de frutose (tipo de açúcar)/envelope.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.
E não deve ser utilizado em pacientes com intolerância hereditária à frutose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.
Interação com antitussígenos
A acetilcisteína não deve ser administrada 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 acetilcisteína.
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 causa 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 pode resultar em níveis subterapêuticos de carbamazepina.

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

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 acetilcisteína e alimentos. Não há nenhuma indicação quanto a administração do medicamento antes ou após as refeições.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto:
Aires® (acetilcisteína) granulado: granulado de coloração rosada a alaranjada em sachê de alumínio.

Após reconstituição do medicamento: líquido de coloração alaranjada com aspecto homogêneo, moderadamente turvo e isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aires® (acetilcisteína) deve ser administrado somente por via oral.

Aires® (acetilcisteína) granulado 600 mg deve ser dissolvido com auxílio de uma colher, em meio copo d'água à temperatura ambiente e, ingerido em seguida. Não se deve guardar a solução obtida.

Posologia
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. As doses descritas a seguir poderão ser aumentadas até o dobro, a critério médico.

Adultos: Aires® (acetilcisteína) granulado de maneira geral, 600 mg ao dia, conforme as seguintes recomendações:

Concentração	Dose	Frequência
Granulado 600 mg	600 mg (1 envelope)	1 vez ao dia, de preferência à noite

Indicações específicas para uso adulto:
• Intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol
Por via oral, dose inicial de 140 mg/kg de peso corpóreo o mais rápido possível, dentro de 10 horas da ingestão do agente tóxico, seguidas de doses únicas de 70 mg/kg de peso corpóreo a cada 4 horas, por 1-3 dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A acetilcisteína é bem tolerada, 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/ anafilactóide, broncoespasmo, angioedema, *rash* e prurido foram reladatas com menor frequência.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): hipersensibilidade, cefaleia, zumbido nos ouvidos, taquicardia, vômito, diarreia, estomatite, dor abdominal, náusea, urticária, erupção cutânea, angioedema, prurido, pirexia (aumento da temperatura corpórea), e hipotensão.

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

Reações muito raras (≤ 1/10.000): choque anafilático, reação anafilática/ anafilactóide e hemorragia.

Reação com frequência desconhecida: edema de face.

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 assim que ocorrer alguma nova alteração na pele ou em membranas mucosas, e a acetilcisteína deve ser interrompida imediatamente. Também já foi descrita redução da agregação plaquetária com o uso da acetilcisteína. O significado clínico desta alteração ainda não está estabelecido.
Se for observada qualquer outra reação não descrita nesta bula, informe seu médico.

Notificação de Evento Adverso
Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos.

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

10. SUPERDOSE
Os voluntários saudáveis receberam 11,2 g de acetilcisteína por dia durante três meses sem quaisquer efeitos indesejáveis graves. Doses orais de até 500 mg de acetilcisteína/kg de peso corporal foram toleradas sem quaisquer sintomas de intoxicação (Pendyala, 1995; Miller, 1983).
A superdosagem pode causar sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia.
Não há antídoto específico para a acetilcisteína e o tratamento é sintomático.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1371

Produzido por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 – Itapevi – SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/02/2026.

Central de Atendimento
momentafarma.com.br
central@momentafarma.com.br
0800 703 1550

PAPEL RECICLÁVEL

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 idhiopatic 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 https://www.medicinescomplete.com/#/content/martindale/3701-r?hspl=Acetylcysteine
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 mucolitics. 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 l, 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, Herzemberg 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 idhiopatic 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.

Histórico de alteração de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/02/2022	0654043/22-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	08/08/2021	3126899/21-4	1999 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	08/11/2021	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	600 MG GRAN CT 16 ENV X 5 G
10/05/2022	2701943/22-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do Medicamento 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações Farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP/VPS	20 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + COP 600 MG GRAN CT 16 ENV X 5 G
23/08/2023	0889355/23-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VP/VPS	600 MG GRAN CT 16 ENV X 5 G
18/06/2024	0826527/24-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4.Contraindicações 5.Advertências e precauções 7.Cuidados de Armazenamento do medicamento 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	600 MG GRAN CT 16 ENV X 5 G
10/09/2025	1201877/25-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	2. Resultados de eficácia 3.Características farmacológicas 5. Advertência e precauções	VPS	600 MG GRAN CT 16 ENV X 5 G
23/12/2025	1643226/25-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento 2. Resultados de eficácia 3.Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertência e precauções Dizeres Legais	VPS	600 MG GRAN CT 16 ENV X 5 G

12/01/2026	0029750/26-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertência e precauções	VPS	600 MG GRAN CT 16 ENV X 5 G
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3.Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertência e precauções 6. Interações medicamentosas 7.Cuidados de Armazenamento do Medicamento Dizeres Legais	VPS	600 MG GRAN CT 16 ENV X 5 G