

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluimucil 10 % Injektionslösung und Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Acetylcystein

1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält 300 mg Acetylcystein

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung und Lösung für einen Vernebler

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur inhalativen oder intravenösen sekretolytischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

Die intravenöse Therapie ist zur Anwendung bei Intensivpatienten und nur für den Fall, dass eine orale Gabe nicht möglich ist, vorgesehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Intravenöse Therapie:

Kinder unter 1 Jahr dürfen nur bei lebenswichtiger Indikation und nicht ambulant einer i.v. Therapie mit Acetylcystein unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Falls die Indikation zur parenteralen Behandlung dennoch gestellt wird, soll die Tagesdosis für Kinder unter 6 Jahren 10 mg Acetylcystein pro kg Körpergewicht betragen.

Bei Kindern unter 6 Jahren soll in der Regel die orale Behandlung bevorzugt werden.

Kinder 6–14 Jahre:

1–2mal täglich ½ Ampulle (1,5 ml) Fluimucil 10 % i.v. (entsprechend 150–300 mg Acetylcystein pro Tag). Siehe auch unter Abschnitt 6.3 „Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch“.

Erwachsene:

1–2mal täglich 1 Ampulle (3 ml) Fluimucil 10 % i.v. (entsprechend 300–600 mg Acetylcystein pro Tag).

Inhalative Therapie:

Kinder von 6–14 Jahren inhalieren 1–2mal täglich den Inhalt von ½ Ampulle (1,5 ml) Fluimucil 10 % (entsprechend 150–300 mg Acetylcystein), siehe auch Abschnitt 6.3.

Erwachsene inhalieren 2mal täglich den Inhalt von 1 Ampulle (3 ml) Fluimucil 10 % (entsprechend 600 mg Acetylcystein).

Art der Anwendung

Intravenöse Therapie:

Die erste Dosis soll mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung oder mit 5%iger Glucose-Lösung 1 : 1 verdünnt werden.

Die angegebenen Dosen sollten möglichst als Infusion angewendet werden.

Die i.v. Injektion sollte langsam (über ca. 5 min.) erfolgen.

Die Injektionslösung sollte nur angewendet werden, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist.

Inhalative Therapie:

Bei inhalativer Anwendung empfiehlt sich die Inhalation der unverdünnten Arzneistofflösung (10%ige Acetylcystein-Lösung) mit Hilfe eines Kompressionsverneblers.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte vom behandelnden Arzt entschieden werden.

Die Behandlung sollte bis zur Umstellung auf einzunehmende (orale) Darreichungsformen von Fluimucil fortgeführt werden.

Bei chronischer Bronchitis und Mukoviszidose sollte die Behandlung möglichst in oraler Darreichungsform, über einen längeren Zeitraum erfolgen, um eine Infektophyllaxe zu erreichen.

Hinweis

Ein beim Öffnen der Ampullen auftretender leichter Geruch nach Schwefelwasserstoff beruht auf dem normalen Alterungsprozess des Präparates. Er ist, solange das Verfallsdatum nicht überschritten ist, jedoch unbedenklich und im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparates ohne Belang.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Neugeborenen darf Fluimucil 10 % nur bei lebenswichtiger Indikation und unter stationärer ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sehr selten ist über das Auftreten von schweren Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylcystein berichtet worden. Bei Neuauftreten von Haut- und Schleimhautveränderungen sollte daher unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt und die Anwendung von Acetylcystein beendet werden. Siehe auch unter Abschnitt 4.8.

Vorsicht in der Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale und bei Patienten mit Ulkusanamnese. Verschlimmert sich die Atemnot nach der Inhalation akut (paradoxe Bronchospastik), so sollte die Behandlung sofort abgesetzt und der Behandlungsplan überprüft werden.

Bei Patienten mit Histaminintoleranz ist Vorsicht geboten. Eine längerfristige Therapie sollte bei diesen Patienten vermieden werden, da Fluimucil 10 % den Histaminstoffwechsel beeinflusst und zu Intoleranzerscheinungen (z.B. Kopfschmerzen, Fließschnupfen, Juckreiz) führen kann.

Die Anwendung von Acetylcystein, insbesondere zu Beginn der Behandlung, kann zu einer Verflüssigung und damit zu einer Volumensteigerung des Bronchialsekrets führen. Ist der Patient nicht in der Lage dieses ausreichend abzu husten, sollten geeignete Maßnahmen (z.B. posturale Drainage und Absaugen) durchgeführt werden.

Die intravenöse Behandlung mit Acetylcystein sollte unter strenger ärztlicher Kontrolle erfolgen. Die nach einer intravenösen Perfusion von Acetylcystein auftretenden Nebenwirkungen treten häufiger auf, wenn das Arzneimittel zu schnell oder in einer zu großen Menge angewendet wurde. Daher wird empfohlen sich genau an die Angaben unter Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ zu halten.

Eine Ampulle Fluimucil 10 % enthält 1,9 mmol (42,9 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei kombinierter Anwendung von Fluimucil 10 % mit Antitussiva (hustenstillende Mittel) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, so dass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Berichte über eine Inaktivierung von Antibiotika (Tetracyclin, Aminoglycoside, Penicilline) durch Acetylcystein betreffen bisher ausschließlich *In-vitro*-Versuche, bei denen die betreffenden Substanzen direkt gemischt wurden.

Daher wird ein Mischen von Acetylcystein mit anderen Arzneimitteln nicht empfohlen.

Acetylcystein/Nitroglycerin

Die gleichzeitige Gabe von Fluimucil 10 % kann möglicherweise zu einer Verstärkung des vasodilatatorischen und thrombozytenaggregationshemmenden Effekts von Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin) führen.

Wenn eine gemeinsame Behandlung mit Nitroglycerin und Acetylcystein als notwendig erachtet wird, sollte der Patient auf eine eventuell auftretende Hypotonie hin überwacht werden, die schwerwiegend sein kann und sich möglicherweise durch Kopfschmerzen andeuten kann.

Veränderungen bei der Bestimmung von Laborparametern

Acetylcystein kann die kolorimetrische Gehaltsbestimmung von Salicylaten beeinflussen.

Bei Harnuntersuchungen kann Acetylcystein die Ergebnisse der Bestimmung von Ketonkörpern beeinflussen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Für Acetylcystein liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche

Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe auch 5.3).

Stillzeit:

Es liegen keine Informationen zur Ausscheidung in die Muttermilch vor.

Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe unten stehende Tabelle

Sehr selten ist über das Auftreten von schweren Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylcystein berichtet worden. In den meisten dieser berichteten Fälle wurde mindestens ein weiterer Arzneistoff gleichzeitig eingenommen, durch den möglicherweise die beschriebenen mukokutanen Wirkungen verstärkt werden könnten.

Bei Neuauftreten von Haut- und Schleimhautveränderungen sollte daher unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt und die Anwen-

dung von Acetylcystein muss sofort beendet werden.

Verschiedene Studien bestätigten eine Abnahme der Thrombozytenaggregation während der Anwendung von Acetylcystein. Die klinische Signifikanz dessen ist bisher unklar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mit oralen Darreichungsformen von Acetylcystein ist bis heute kein Fall einer toxischen Überdosierung beobachtet worden. Freiwillige Probanden wurden über 3 Monate mit einer Dosis von 11,6 g Acetylcystein/Tag behandelt, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden. Orale Dosen bis zu 500 mg Acetylcystein/kg KG wurden ohne Vergiftungserscheinungen vertragen.

Nach intravenöser Anwendung:

a) Symptome der Intoxikation

Die Symptome einer Überdosierung sind unter Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ beschrieben, können jedoch verstärkt auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

gegebenenfalls symptomatisch

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Acetylcystein ist dialysierbar.

Aus der intravenösen Acetylcystein-Behandlung der Paracetamol-Vergiftung liegen beim Menschen Erfahrungen mit Tagesmaximaldosen von bis zu 30 g Acetylcystein vor.

Die i. v.-Gabe von extrem hohen Acetylcystein-Konzentrationen kann insbesondere bei schneller Applikation zu „anaphylaktoiden“ Reaktionen führen. In einem Fall wurden nach massiver i. v. Überdosierung epileptische Anfälle und Hirn-ödem mit Todesfolge berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Mukolytika
ATC- Code: R05 CB 01

Acetylcystein ist ein Derivat der Aminosäure Cystein. Acetylcystein wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Es wird diskutiert, dass es die verbindenden Disulfidbrücken zwischen den Mukopolysaccharidfasern sprengt und einen depolymerisierenden Effekt auf DNS-Fasern (im eitrigen Schleim) ausübt. Durch diese Mechanismen soll die Viskosität des Schleims herabgesetzt werden.

Ein alternativer Mechanismus von Acetylcystein soll auf der Fähigkeit seiner reaktiven SH-Gruppe beruhen, chemische Radikale zu binden und damit zu entgiften.

Ferner trägt Acetylcystein zu erhöhter Glutathion-Synthese bei, die für die Detoxifikation von Noxen von Wichtigkeit ist. Dies erklärt seine Wirkung als Gegenmittel bei Paracetamol-Vergiftungen.

Ein protektiver Effekt bei prophylaktischer Gabe von Acetylcystein auf die Häufigkeit

Systemorganklassen	Nebenwirkungen			
	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen		Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Herzerkrankungen	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen			Hämorrhagie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Bronchospasmus, Dyspnoe		Rhinorrhoe (äußere Anwendung)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Durchfall, Stomatitis, Bauchschmerzen, Übelkeit	Dyspepsie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Rash, Angioödem, Juckreiz, Exanthem			Flush (intravenöse Anwendung)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber			Gesichtsödeme
Untersuchungen	Hypotonie			Verlängerte Prothrombinzeit (intravenöse Anwendung)

und Schwere von bakteriellen Exacerbationen bei Patienten mit chronischer Bronchitis/Mukoviszidose ist beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylcystein wird nach oraler Aufnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert und in der Leber zu Cystein, dem pharmakologisch aktiven Metaboliten, sowie Diacetylcystin, Cystin und weiteren gemischten Disulfiden metabolisiert. Aufgrund des hohen First-pass-Effektes ist die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Acetylcystein sehr gering (ca. 10 %). Beim Menschen werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach 1–3 Stunden erreicht, wobei die maximale Plasmakonzentration des Metaboliten Cystein im Bereich von etwa 2 µmol/l liegt. Die Proteinbindung von Acetylcystein wurde mit etwa 50 % ermittelt.

Acetylcystein und seine Metaboliten treten im Organismus in drei unterschiedlichen Formen auf: teils in freier Form, teils über labile Disulfidbrücken an Protein gebunden und teils als eingebaute Aminosäure. Die Exkretion erfolgt fast ausschließlich in Form inaktiver Metabolite (anorganische Sulfate, Diacetylcystin) über die Nieren. Die Plasmahalbwertszeit von Acetylcystein beträgt ca. 1 Stunde und wird hauptsächlich durch die rasche hepatische Biotransformation bestimmt. Eine Einschränkung der Leberfunktion führt daher zu verlängerten Plasmahalbwertszeiten bis zu 8 Stunden.

Pharmakokinetische Untersuchungen mit intravenöser Gabe von Acetylcystein ergaben ein Verteilungsvolumen von 0,47 l/kg (gesamt) bzw. 0,59 l/kg (reduziert), die Plasmaclearance wurde mit 0,11 l/h/kg (gesamt) sowie 0,84 l/h/kg (reduziert) ermittelt. Die Eliminationshalbwertszeit nach i. v.-Gabe beträgt 30–40 min., wobei die Ausscheidung einer dreiphasigen Kinetik folgt (alpha-, beta- und terminale gamma-Phase).

N-Acetylcystein passiert die Plazenta und ist im Nabelschnurblut nachweisbar. Es liegen keine Informationen zur Ausscheidung in die Muttermilch vor.

Zum Verhalten von Acetylcystein an der Blut-Hirn-Schranke liegen für die Anwendung am Menschen keine Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- a) Akute Toxizität
Die akute Toxizität im Tierexperiment ist gering. Zur Behandlung von Überdosierungen siehe Punkt 4.9.
 - b) Chronische Toxizität
Untersuchungen an verschiedenen Tierespezies (Ratte, Hund) mit einer Dauer bis zu einem Jahr zeigten keine pathologischen Veränderungen.
 - c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potential
Mutagene Wirkungen von Acetylcystein sind nicht zu erwarten. Ein *In-vitro*-Test verlief negativ.
- Untersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential von Acetylcystein wurden nicht durchgeführt.

- d) Reproduktionstoxikologie
Bei Embryotoxizitätsstudien an Kaninchen und Ratten wurden keine Missbildungen festgestellt. Untersuchungen zur Fertilität und peri- bzw. postnatalen Toxizität verliefen negativ.
- N-Acetylcystein passiert die Plazenta bei Ratten und wurde in Fruchtwasser nachgewiesen. Die Konzentration des Metaboliten L-Cystein liegt bis zu 8 Stunden nach oraler Verabreichung in Plazenta und Fötus über der mütterlichen Plasmakonzentration.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zur Anwendung dieses Arzneimittels sind Glas- oder Plastikbehältnisse zu verwenden.

Siehe auch Wechselwirkungen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 h bei 25 °C nachgewiesen.

Anwendung zur Injektion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 h bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Anwendung zur Inhalation

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sollte nur eine halbe Ampulle verwendet werden, so ist die verbleibende Menge aus mikrobiologischen Gründen zu verwerfen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Lösung, in bernsteinfarbenen Glasampullen mit einem farbig markierten Bruchring an der Verengung.

Fluimucil 10 % ist in Packungen mit 5, 30 und 100 Ampullen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

**Zambon GmbH
Fraunhoferstr. 18b
82152 Planegg/Martinsried**

8. ZULASSUNGSNUMMER

11577.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.08.1991/20.12.2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt