

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acetylcysteïne Sandoz bruis 600 mg, bruistabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke bruistablet Acetylcysteïne Sandoz bruis 600 mg bevat 600 mg acetylcysteïne.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke bruistablet bevat 139 mg natrium.

Elke bruistablet bevat 70 mg lactose.

Elke bruistablet bevat 40 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acetylcysteïne kan toegepast worden bij aandoeningen van de luchtwegen, waarbij een verlaging van de viscositeit van het bronchus-secreet wordt vereist om het ophoesten te vergemakkelijken, zoals bij astma, bronchitis, emfyseem, mucoviscidose en bronchiëctasieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen: 1 maal per dag 1 bruistablet van 600 mg.

Bij patiënten met een gedempte hoestreflex (ouderen en verzwakte patiënten) wordt aangeraden de bruistablet 's morgens in te nemen.

Pediatrische patiënten

Acetylcysteïne Sandoz bruis 600 mg is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen onder 2 jaar (zie rubriek 4.3).

Acetylcysteïne Sandoz bruis 600 mg is dus niet geschikt voor gebruik bij kinderen en adolescenten. Andere acetylcysteïne vormen en sterkten komen eerder in aanmerking bij deze groep patiënten.

Wijze van toediening

Acetylcysteïne Sandoz bruis 600 mg oplossen in een half glas water. Aldus verkrijgt men een oplossing, die direct kan worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kinderen onder 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mucolytica kunnen de luchtwegen van kinderen onder 2 jaar obstrueren als gevolg van de fysiologische kenmerken van de luchtwegen in deze leeftijdsgroep. Het vermogen om slijm op te hoesten kan beperkt zijn. Daarom mogen mucolytica niet gebruikt worden door kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een actief ulcus pepticum of in hun voorgeschiedenis, in het bijzonder wanneer zij gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij het slijmvlies in het maagdarmkanaal kunnen irriteren.

Patiënten die leiden aan astma bronchiale, dienen nauwgezet onder controle gehouden te worden tijdens de therapie. Wanneer er zich een bronchospasme voordoet, dient het gebruik van acetylcysteïne onmiddellijk te worden gestaakt en dient contact te worden opgenomen met een arts.

In zeer zeldzame gevallen is het optreden van ernstige huidreacties zoals het Stevens-Johnson syndroom en het Lyell's syndroom gerapporteerd in tijdsrelatie met het gebruik van acetylcysteïne. In de meeste gevallen kon minstens één medeverdacht geneesmiddel worden geïdentificeerd, dat meer waarschijnlijk de veroorzaker van het mucocutane syndroom was. Wanneer er zich nieuwe veranderingen aan de huid of slijmvliesen voordoen, dient onmiddellijk medische hulp te worden ingewonnen en dient de behandeling met acetylcysteïne onmiddellijk te worden gestaakt.

Voorname-lijk aan het begin van de behandeling met acetylcysteïne kan de bronchiale secretie vloeibaar worden en in volume toenemen. Wanneer een patiënt niet in staat is om het secreet effectief op te hoesten, dient posturale drainage en broncho-aspiratie te worden uitgevoerd.

Acetylcysteïne kan een matig effect hebben op het histamine metabolisme. Daarom dient dit middel met voorzichtigheid te worden toegepast bij langdurige behandeling van patiënten met een histamine intolerantie, aangezien er zich intolerantieverschijnselen kunnen voordoen (hoofdpijn, vasomotor rhinitis en jeuk).

Een lichte zwavelgeur duidt niet op een verandering van het geneesmiddel, maar is een eigenschap van de werkzame stof zelf.

Acetylcysteïne Sandoz bruis bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 139 mg natrium per bruistablet, overeenkomend met 7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Acetylcysteïne Sandoz bruis bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Acetylcysteïne Sandoz bruis bevat sorbitol

Dit middel bevat 40 mg sorbitol per bruistablet. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

Hoestprikkeldepresserende geneesmiddelen en mucolytica zoals acetylcysteïne, mogen niet gelijktijdig worden gegeven, omdat vermindering van de hoestreflex kan leiden tot ophoping van bronchus-secreet.

Geactiveerde kool kan het effect van acetylcysteïne doen afnemen in verband met verminderde absorptie.

Het gelijktijdig oplossen van Acetylcysteïne Sandoz bruis met andere geneesmiddelen wordt niet aangeraden.

Het inactiveren van antibiotica door acetylcysteïne is tot nu toe alleen in in vitro testen gerapporteerd, waarbij de relevante substanties direct met elkaar werden vermengd. Desondanks is het raadzaam om wanneer orale antibiotica zijn vereist, deze twee uur vóór of na acetylcysteïne in te nemen. Dit geldt niet voor Loracerbef.

Acetylcysteïne kan het vasodilatoire effect van nitroglycerine versterken. Voorzichtigheid is geboden.

Gelijktijdig gebruik van acetylcysteïne en carbamazepine kan leiden tot een verlaagde carbamazepine plasmaconcentratie met een toegenomen risico op epileptische aanvallen.

Pediatrische populatie

Interactiestudies zijn uitsluitend bij volwassenen uitgevoerd.

Interacties met laboratoriumbepalingen

Acetylcysteïne kan een invloed op de waarde van colorimetrische salicylaatbepalingen hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van acetylcysteïne door zwangere vrouwen. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van acetylcysteïne kan worden overwogen, in geval het gebruik klinisch noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of acetylcysteïne/metabolieten overgaat in de moedermelk. Er zijn geen effecten bekend van acetylcysteïne bij kinderen die borstvoeding krijgen van behandelde vrouwen.

Acetylcysteïne Sandoz bruis kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van acetylcysteïne op de menselijke vruchtbaarheid. Uit dierstudies zijn geen schadelijke effecten op de menselijke vruchtbaarheid gebleken bij de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Acetylcysteïne heeft geen bekend effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij de orale toediening van acetylcysteïne zijn van gastro-intestinale aard. Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reacties, bronchospasmen, tachycardie, angio-oedeem, huiduitslag en pruritus werden minder frequent gerapporteerd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen ingedeeld naar orgaansysteem klassen en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen in volgorde weergegeven naar afnemende ernst.

Orgaansysteem klasse	Bijwerking			
	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)	Onbekend
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid*		Anafylactische shock, anafylactische/ anafylactoïde reacties	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			
Evenwichtsorgaan en ooraandoeningen	Tinnitus			
Hartaandoeningen	Tachycardie			
Bloedvataandoeningen			Bloedingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchospasme, dyspneu		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Stomatitis, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree (zie rubriek 4.4)	Dyspepsie		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, pruritus			Gezichtsoedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie			
Onderzoeken	Verlaagde bloeddruk (zie rubriek 4.5)			Bloedplaatjes-aggregatie verlaagd*

* zie: 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een afname in de bloedplaatjesaggregatie in aanwezigheid van acetylcysteïne is bevestigd in diverse studies. De klinische significantie hiervan is nog niet vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Vrijwillige proefpersonen zijn gedurende 3 maanden behandeld met een dosis van 11,2 g acetylcysteïne per dag zonder dat er enige ernstige bijwerkingen zijn waargenomen.

Orale dosis tot 500 mg acetylcysteïne per kg lichaamsgewicht werden getolereerd zonder enige tekenen van vergiftiging.

Symptomen

Overdoses kunnen leiden tot gastrointestinale verschijnselen als misselijkheid, braken en diarree.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen acetylcysteïne en de behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Mucolytica, ATC code: R05C B01

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Acetylcysteïne is een mucolyticum dat de viscositeit van het bronchiale slijm vermindert. De mucolytische werking wordt verklaard door depolymerisatie, waarbij disulfidebruggen tussen de macromoleculen in het slijm worden verbroken.

Additionele eigenschappen zijn: reductie van de geïnduceerde hyperplasie van de mucuscellen, een toename van de productie van oppervlakte actieve stoffen door stimulatie van type II pneumocyten, stimulatie van de mucociliaire activiteit, leidend tot een verbeterde mucociliaire klaring.

Acetylcysteïne is tevens een precursor van glutathion omdat het een derivaat is van het natuurlijke aminozuur cysteïne. Cysteïne dient in het lichaam als substraat voor de synthese van glutathion.

Naast het feit dat acetylcysteïne in staat is een toestand van glutathion-depletie te normaliseren, kan het conjureren met verschillende toxische verbindingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In mensen wordt acetylcysteïne volledig geabsorbeerd na orale inname. Vanwege het darmwandmetabolisme en het first-pass effect, waarbij de actieve metaboliet cysteïne gevormd wordt, is de biologische beschikbaarheid van acetylcysteïne na orale inname erg laag (bij benadering 10%). Er zijn geen verschillen waargenomen tussen de verschillende farmaceutische vormen, zoals tabletten, bruistabletten en het granulaat voor drank.

Bij patiënten met diverse respiratoire of cardiale aandoeningen wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt tussen twee en vier uur na toediening en varieerde tussen 2,6 en 6,3 µg/ml. De concentraties

bleven gedurende een periode van 6 uur gelijk aan de $C_{\max}$ waarden, en waren 24 uur na toediening, nog steeds hoog.

Distributie

Acetylcysteïne wordt zowel in ongemetaboliseerde vorm (20%) als in gemetaboliseerde (actieve) vorm (80%) verdeeld en wordt voornamelijk teruggevonden in de lever, nieren, longen en bronchus-secreet. Het verdelingsvolume van acetylcysteïne varieert van 0,33 tot 0,47 l/kg. De eiwitbinding is vier uur na inname ongeveer 50% en is na 12 uur tot 20% afgenomen.

Biotransformatie

Acetylcysteïne ondergaat na orale inname een snelle en uitgebreide metabolisatie in de darmwand en lever.

De overgebleven bestanddelen zijn: cysteïne, de belangrijkste actieve metaboliet en diacetylcystine, een inactieve metaboliet. Na deze fase van de transformatie delen acetylcysteïne en cysteïne dezelfde metabole route.

Eliminatie

De renale klaring kan ongeveer 30% van de totale lichaamsklaring bedragen. Na orale inname bedraagt de terminale halfwaardetijd van de totale hoeveelheid acetylcysteïne 6.25 (4.59 – 10.6) uur.

Een verminderde hepatische functie kan leiden tot een verlengde halfwaardetijd van acetylcysteïne.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van acetylcysteïne is proportioneel aan de toegediende dosis in het doseergebied tussen 200- 3200 mg/m² voor de AUC en de $C_{\max}$.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, op basis van conventionele studies naar de veiligheids-farmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, onthullen geen bijzonder gevaar voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ascorbinezuur (E300)
Citroenzuur (E330)
Lactose
Mannitol (E421)
Natriumcarbonaat (E500a)
Natriumcyclamaat
Natriumwaterstofcarbonaat (E500)
Saccharinenatrium (E954)
Trinatriumcitraat (E331c)
Bramensmaakstof (bevat o.a. sorbitol (E420))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Acetylcysteïne kan rubber en metaal (o.a. ijzer, nikkel, koper) aantasten. Aanbevolen wordt om bij toediening via neus-maag of neus-dunnedarm-sonde gebruik te maken van glas en/of plastic toedieningssystemen.

Acetylcysteïne bevattende producten dienen niet gemengd te worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Acetylcysteïne Sandoz bruistabletten in buisje:
Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

Acetylcysteïne Sandoz bruistabletten in sachets:
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Acetylcysteïne Sandoz bruis 600 mg bruistabletten zijn per 10 tabletten verpakt in polypropyleen of aluminium buisje met een kunststof dop. In de dop is een droogmiddel geïntegreerd.
Acetylcysteïne Sandoz bruis 600 mg bruistabletten zijn verpakt in tweemaal 3 strips met elk 1 bruistablet in aluminium/polyethyleen/papier sachets. Een verpakking bevat 6, 10, 20 of 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 20515

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 1997
Datum van laatste verlenging: 28 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4,4 en 6: 2 november 2020