

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Fluimucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp acetylcysteïne

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluimucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof in Fluimucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp is acetylcysteïne.

Fluimucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp bevat 100 mg acetylcysteïne per ml. Eén ampul bevat 4 ml. De oplossing is steriel.

Hulpstof:

57 mg natrium/ampul.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor inhalatiedamp

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 bronchitis, emfyseem, mucoviscidose en bronchiëctasieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Mits niet anders is voorgeschreven door de arts:

Volwassenen: 300 - 2100 mg (3-21 ml), elke 2 tot 6 uur,
gewoonlijk 600 - 900 mg (6-9 ml) 3 tot 4 maal per dag.

Kinderen: 300 - 600 mg (3-6 ml), 2 tot 3 maal per dag.

Na het openbreken van de ampul geschiedt de toediening door middel van een (electrische) plastic of glazen vernevelaar (hetzij met een mondstuk, hetzij met een neusvork).

Het gebruik van handpompen wordt afgeraden. De stof kan rubber, ijzer, zilver of koper aantasten.

De apparatuur dient direct na gebruik met water te worden gereinigd.

Directe instillatie: 1-4 ml elke 1-4 uur.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor acetylcysteïne of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Kinderen onder 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die leiden aan astma bronchiale dienen nauwgezet onder controle gehouden te worden tijdens de therapie. Wanneer er zich een bronchospasme voordoet, dient de

behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en dient contact te worden opgenomen met een arts.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ulcus pepticum in hun voorgeschiedenis, in het bijzonder wanneer zij gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij het slijmvlies in het maagdarmkanaal kunnen irriteren. Zo nodig dienen adequate maatregelen genomen te worden.

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 slijmvliezen voordoen, dient onmiddellijk medische hulp te worden ingewonnen en dient de behandeling met acetylcysteïne onmiddellijk te worden gestaakt.

Voornamelijk 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).

Mucolytica kunnen de luchtwegen van kinderen onder de 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.

Fluimucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp bevat 58 mg natrium per ampul, overeenkomend met 2,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natrium dieet.

Bij het openen van de ampul is een lichte onaangename geur waar te nemen, die spoedig verdwijnt.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

Van gelijktijdig gebruik van nitroglycerine en acetylcysteïne is aangetoond dat het leidt tot een aanzienlijke hypotensie en tot een verwijding van de arteria temporalis. Wanneer gelijktijdig gebruik van acetylcysteïne en nitroglycerine noodzakelijk is, dienen patiënten gecontroleerd te worden op het ontstaan van hypotensie (deze kan ernstig zijn) en gewaarschuwd te worden omtrent het mogelijk optreden van hoofdpijn.

Hoestprikkeldempende geneesmiddelen en mucolytica, zoals acetylcysteïne, mogen niet gelijktijdig worden gegeven, omdat vermindering van de hoestreflex kan leiden tot ophoping van bronchussecreet.

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 antibiotica niet met acetylcysteïne te mengen of deze gelijktijdig in te nemen. Dit geldt niet voor loracerbef.

Pediatrische populatie

Interactie studies zijn uitsluitend bij volwassenen uitgevoerd.

Interacties met laboratoriumbepalingen

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

Acetylcysteïne kan de resultaten van de urine ketonentest beïnvloeden

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 reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Flumucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp tijdens de zwangerschap kan overwogen worden indien het gebruik hiervan klinisch noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of acetylcysteïne/metabolieten overgaat in de moedermelk. Flumucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen van acetylcysteïne zijn voornamelijk van anafylactoïde en overgevoeligheid van aard: urticaria, huiduitslag, pruritus zijn de meest voorkomende verschijnselen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen opgenomen na systemisch gebruik van orale acetylcysteïne volgens 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 $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	onbekend
Immuunsysteem aandoeningen	Overgevoeligheid		Anafylactische shock, anafylac- tische/anafylac- toïde reacties	

Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			
Evenwichts-orgaan en ooraandoeningen	Tinnitus			
Hartaandoeningen	Tachycardie			
Bloedvat-aandoeningen			Bloedingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme, Dyspneu		Rinorroe
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Stomatitis, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree	Dyspepsie		
Huid- en onderhuid aandoeningen	Urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, pruritus			Gezichtsoedeem
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	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

Voor de inhalatie vormen van acetylcysteïne is tot op heden geen toxische overdosering waargenomen.

In theorie, zou een hoge dosis acetylcysteïne kunnen leiden tot het loskomen van een grote hoeveelheid vloeibaar geworden mucopurulent slijm. Dit zou aanleiding kunnen geven tot benauwdheid of respiratoire insufficiëntie bij patiënten met een verminderd bewustzijn, patiënten die moeite hebben om de luchtweg vrij te houden, zoals bijvoorbeeld bij patiënten met een verminderde hoestreflex of die moeite hebben met het ophoesten.

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

Behandeling in geval van overdosering

Ingestie van een overdosering acetylcysteïne zal in de meeste gevallen als dit aanleiding geeft tot klachten, braken veroorzaken.

Behandeling bij eventueel optredende verschijnselen is symptomatisch.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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 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 conjugereren 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 preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit duiden niet op een risico van acetylcysteïne voor mensen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fluimucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp bevat als hulpstoffen:
dinatriumedetaat,
natriumhydroxide,
water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

De ampullen zijn gedurende 5 jaren houdbaar.
Een geopende ampul dient binnen 24 uur gebruikt te worden, mits bewaard bij 2-8 °C.
Voor uiterste gebruiksdatum: zie verpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking. Geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluimucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp is verpakt in een doos met 20 of 60 ampullen van 4 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zambon Nederland B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fluimucil 100 mg/ml, oplossing voor inhalatiedamp is in het register ingeschreven onder RVG 06742.

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 13 februari 1974
Datum van laatste verlenging: 13 februari 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.3 - 4.8, 5.1, 5.2 en 6.2: 7 maart 2022.