SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

FLUIMUCIL 200 MG/ML
CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

---

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL
Fluimucil 200 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING
Een flacon Fluimucil 200 mg/ml Concentraat bevat 5 gram acetylcysteïne per 25 ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM
Concentraat voor oplossing voor infusie

4. KLINISCHE GEGEVENS
4.1 Therapeutische indicaties
Antidotum bij overdosering met paracetamol.

4.2 Dosering en wijze van toediening
Acetylcysteïne dient te worden toegediend via een intraveneuze infusie, bij voorkeur in glucose 5% als infusievloeistof.

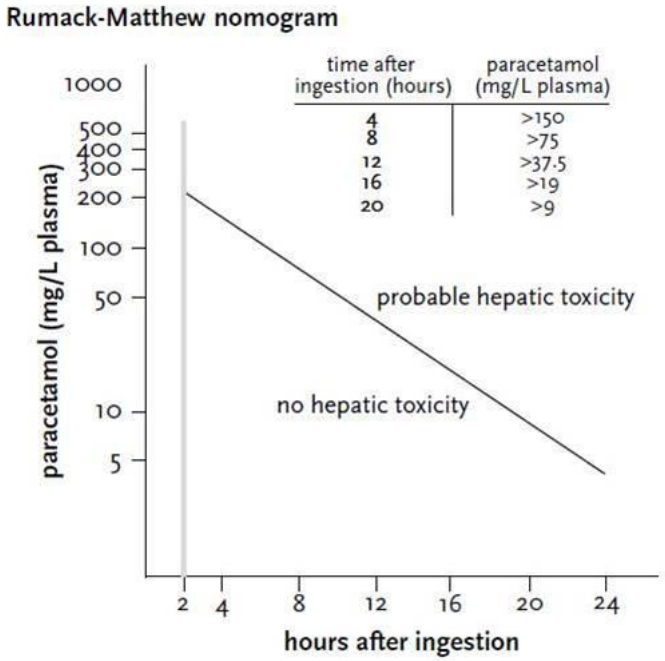
Volwassenen
Begindosis: 150 mg/kg lichaamsgewicht acetylcysteïne in 200 ml langzaam i.v. in 60 minuten.
Vervolgdoseringen: 75 mg/kg lichaamsgewicht acetylcysteïne in 500 mL i.v. elke 4 uur totdat de plasmaspiegel van paracetamol <10 mg/L is, maar tenminste 24 uur.
Bij personen > 110 kg lichaamsgewicht een maximum rekengewicht van 110 kg aanhouden voor het berekenen van de benodigde dosering.

Doseringstabel voor volwassenen

Volwassen acetylcysteïne voorschrift (iedere injectieflacon = 200 mg/ml acetylcysteïne)		A.u.b, omcirkel het juiste gewicht, dosis en volume
Schema	Initiële/startdosering	vervolgdosering
Infusievloeistof	In 200 ml glucose 5%	In 500 ml glucose 5%
Infuusduur	1 uur	4 uur
Dosering	150 mg per kg lichaamsgewicht	75 mg per kg lichaamsgewicht
Patiëntgewicht (kg)[1]	flaconvolume (ml)[2]	flaconvolume (ml)
40-49	34	17
50-59	42	21
60-69	49	22,5
70-79	57	27,5
80-89	64	32
90-99	72	36
100-110	79	39,5
>110 (max dosis)	83	41,5

[1] De doseringsberekening is gebaseerd op het gewicht in het midden van ieder gewichtscategorie.
[2] Het flaconvolume is afgerond naar het dichtstbijzijnde gehele getal.

Kinderen
Kinderen dienen met dezelfde dosering en regime als volwassenen te worden behandeld. Echter, de hoeveelheid toegediende intraveneuze vloeistof moet worden aangepast.



(Nomogram voor NAC toediening volgens het Nederlands Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC)

4.3 Contra-indicaties
Bekende overgevoeligheid voor acetylcysteïne of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik
De intraveneuze toediening van acetylcysteïne dient onder strikt medische toezicht plaats te vinden. De kans op bijwerkingen ten gevolge van intraveneuze perfusie van acetylcysteïne, zijn waarschijnlijker wanneer het geneesmiddel te veel en/of te snel wordt toegediend. Toedienen volgens aanwijzingen in 4.2.
Het toedienen van acetylcysteïne laat het nemen van andere therapeutische maatregelen (maagspoelen, toedienen van adsorbentia) onverlet.

Anafylactoïde reacties
Anafylactoïde /hypersensitiviteitsreacties kunnen optreden bij acetylcysteïne, in het bijzonder bij de initiële oplaaddosis. De patiënt dient zorgvuldig onder observatie gehouden te worden gedurende deze periode op tekenen van anafylactoïde reacties. Zeldzame gevallen met fatale afloop zijn bekend.
Anafylactoïde /hypersensitiviteitsreacties op acetylcysteïne vinden gewoonlijk plaats tussen 15 en 60 minuten na start van de infusie. In veel gevallen verminderen de bijwerkingen naar het stoppen van de infusie. Een antihistaminicum kan nodig zijn, en in sommige gevallen zijn corticosteroïden vereist.
De meest anafylactoïde reacties, kunnen behandeld door tijdelijke stopzetting van de acetylcysteïne infusie, het toedienen van ondersteunende zorg en het hervatten met langzamere infusiesnelheid.
Zodra een anafylactoïde reactie onder controle is, kan de infusie doorgaans weer worden opgestart met een infusiesnelheid van 75 mg/kg in 500 mL i.v. elke 4 uur totdat de plasmaspiegel van paracetamol < 10mg/L is, maar tenminste 24 uur.

Astma Bronchiale
Er zijn aanwijzingen dat patiënten met atopie en astma in hun voorgeschiedenis, een verhoogd risico hebben om anafylactoïde reacties te ontwikkelen.
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 gestaakt te worden en dient contact opgenomen te worden 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. Om deze reden dient men de patiënt nauwgezet onder observatie te houden en dienen adequate maatregelen worden genomen wanneer er zich nieuwe veranderingen aan de huid of slijmvliezen voordoen.

Vloeistoffen en elektrolyten
Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen in antidotische concentraties aan patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg, vanwege de mogelijke risico op een te hoge vloeistoftoediening met als gevolgd hyponatriëmie, toevallen en overlijden.

Coagulatie
Hoge doses acetylcysteine intraveneus toegediend, kunnen een effect hebben op de protrombinetijd en verwante parameters (INR).

Fluimucil 200 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie bevat 748 mg natrium per flacon, overeenkomend met 37,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een natrium-beperkt dieet.

Acetylcysteïne heeft tevens mucolytische eigenschappen. Als gevolg van de fysiologische kenmerken van de luchtwegen van kinderen onder 2 jaar kan het vermogen om slijm op te hoesten beperkt zijn hetgeen tot obstructie van de luchtweg kan leiden. Zo nodig dienen adequate maatregelen genomen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen
Het gelijktijdig oplossen van acetylcysteïne met andere geneesmiddelen wordt niet aangeraden.

Vooraf mengen van acetylcysteïne met antibiotica dient vermeden te worden, in verband met de mogelijke in vitro inactivatie van de antibiotica (voornamelijk van ß-lactamantibiotica).

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.

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

Bij hoge doseringen kan acetylcysteine de uitscheiding van tegelijkertijd toegediende metalen (bijvoorbeeld aurothiomalaat) in de urine verhogen.
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 tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Acetylcysteïne passeert de placenta. Echter, beperkte gegevens over het gebruik van acetylcysteïne in hoge doseringen bij de behandeling van een acute paracetamol overdosering lijkt geen risico op te leveren voor de zwangerschap.

Indien nodig kan Fluimucil 200 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie bij een paracetamol intoxicatie tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op zuigeling verwacht tijdens het gebruik van acetylcysteïne. Echter, het geven van borstvoeding gedurende een intoxicatie wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegeven 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 bedienen

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 en dyspneu zijn de meest voorkomende verschijnselen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens post marketing ervaringen; In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen opgenomen volgens orgaansysteem klassen. De frequentie kan niet uit de beschikbare gegevens worden vastgesteld.

Orgaansysteem klasse	Bijwerking – frequentie - niet bekend*
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	trombocytopenie
Immuunsysteem aandoeningen	Anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reacties overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen	Zweten, verlaagde ureumbloedspiegel, acidose cyanose
Psychische stoornissen	Angst
Zenuwstelsel aandoeningen	Gezichts- of oogpijn, gegeneraliseerd insult
Oogaandoeningen	Uitpuilende ogen, wazig zien
Hartaandoening	Bradycardie, tachycardie
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, vasodilatatie, flushing, syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoesten, pijn of beklemmend gevoel op de borst, adem- of hartstilstand, stridor, bronchospasmen, dyspneu
Maagdarmstelsel aandoeningen	Braken misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Verslechtering van de leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem, urticaria, blozen, huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Arthropatie, arthralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Overgevoeligheidsreacties, malaise temperatuurverhoging, extravasatie, reacties op de plaats van injectie, gezichtsoedeem
Onderzoeken	Verlaagde bloeddruk Verlengde prothrombinetijd

* Niet bekend: (kan niet uit de beschikbare gegevens worden vastgesteld.
Vasodilatatie en flushing zijn "normale" farmacologische effecten van hoge doses acetylcysteïne.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Ernstiger anafylactoïde/overgevoeligheidsreacties werden gerapporteerd waarbij er zich bij de patiënt angio-oedeem, bronchospasmen, tachycardie en hypotensie ontwikkelde
Gevallen met fatale afloop bij intraveneus acetylcysteïne als antidotum bij paracetamol overdosering werden zeer zelden gerapporteerd.
Een afname in de bloedplaatjesaggregatie in aanwezigheid van acetylcysteïne is bevestigd in diverse studies. De klinische significantie hiervan is nog niet vastgesteld.

Overgevoeligheidsreacties, zoals gegeneraliseerde erythemateuze rash, jeuk, misselijkheid, duizeligheid en ernstige ademnood met bronchospasme en tachycardie zijn bij intraveneus gebruik van acetylcysteïne als antidotum voor paracetamolintoxicaties gerapporteerd.

Zeldzame gevallen met fatale afloop hebben zich eveneens voorgedaan.

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
Symptomen
Na intraveneuze toediening van een overdosering, kunnen naast misselijkheid, duizeligheid en braken, effecten optreden die lijken op 'anafylactoïde' reacties, zoals rinorroe, urticaria, angio-oedeem, bronchospasmen en hypotensie zoals genoemd in rubriek 4.8 bijwerkingen, maar zij kunnen ernstiger zijn.

Behandeling
De behandeling van overdosering is gebaseerd op het stoppen met het toedienen van de infusie en symptomatische behandeling en reanimatie. Er zijn geen specifieke antidotische behandelingen; acetylcysteïne is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN
5.1 Farmacodynamische eigenschappen
Farmacotherapeutische categorie: Antidota
ATC-code: V03A B 23
Acetylcysteine is een antidotum

Acetylcysteïne vermindert de hepatotoxiciteit van NAPQI (n-acetyl-p-benzo-quinon-imine), de zeer reactieve intermediaire metaboliet na ingestie van een hoge dosis paracetamol, door de volgende mechanismen:

- Acetylcysteïne is een precursor in de synthese van glutathion en daarom handhaaft het de cellulaire glutathionspiegel op een niveau dat voldoende is om NAPQI te inactiveren. Er wordt verondersteld dat dit het belangrijkste mechanisme is, volgens welke

acetylcysteïne effectief is in de vroege fasen van paracetamolintoxicatie, met een gunstig effect bij patiënten die binnen 8-10 uur na overdosering werden behandeld.

- Wanneer de acetylcysteïne behandeling later dan 8-10 uur na paracetamol overdosering wordt ingezet, neemt de effectiviteit in het voorkomen van hepatotoxiciteit (op basis van serum indicatoren) progressief af als functie van het interval tussen overdosering en inzet van de behandeling.
- Acetylcysteïne is nog steeds effectief wanneer de behandeling binnen 12 uur na ingestie van paracetamol, wanneer het meeste van de pijnstiller zal zijn omgezet in zijn reactieve metaboliet. In deze fase wordt verondersteld dat acetylcysteïne effectief is door reductie van de geoxideerde thiolgroepen in de belangrijkste enzymen.

Er is nu bewijs dat het nog steeds een gunstig effect heeft wanneer het binnen 24 uur na overdosering wordt gegeven. In deze gevorderde fase van paracetamol hepatotoxiciteit, zouden de gunstige effecten van acetylcysteïne gelegen zijn in het verbeteren van de systemische hemodynamiek en zuurstoftransport, echter het mechanisme hoe dit plaatsvindt, is nog niet opgehelderd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na intraveneuze toediening, bereikten de plasmaspiegels van acetylcysteïne (berekend met het 20-uurs model) 300-900 mg/l een paar minuten na start van de infusie, afnemend naar 11-90 mg/l aan het eind van de infusie.

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.
Er is geen informatie bekend of acetylcysteïne de bloed-hersen-barrière kan passeren, noch of het overgaat in de moedermelk. Acetylcysteïne passeert de placenta

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
Na een eenmalige intraveneuze dosis acetylcysteïne, vertoont de plasmaconcentratie van het totale acetylcysteïne, een poli-exponentiele afname, met een terminale halfwaardetijd ($T_{½}$) van 5.6 uur. Na orale inname bedraagt de terminale halfwaardetijd van de totale hoeveelheid acetylcysteïne 6.25 uur. De renale klaring is vastgesteld op 0,11 l/h/kg en kan ongeveer 30% van de totale lichaamsklaring bedragen.

Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van acetylcysteïne is proportioneel aan de toegediende dosis in het doseergebied tussen 200- 3200 mg/m^2 voor de AUC en de C_{max}.

Speciale patiënten populaties:

Hepatische insufficiëntie
Bij patiënten met ernstig leverfunctieverlies, ten gevolge van alcoholische cirrose (Child Pugh score 7-13) dan wel matig leverfunctieverlies ten gevolge van biliair primaire of

secundaire cirrose (Child Pugh score 5-7) nam de $T_{½}$ met 80% toe, terwijl de eliminatiesnelheid met 30% afnam in vergelijking met de controlegroep.

Renale insufficientie
Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten
De gemiddelde terminale halfwaardetijd van acetylcysteïne is langer in neonaten (11 uur) dan in volwassenen (5.6 uur). Er is geen informatie beschikbaar voor andere leeftijdsgroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch 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
Natriumedetaat, natriumhydroxide (E524) en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Fluimucil 200 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie mag alleen worden toegevoegd aan glucose of fysiologische zoutoplossingen (zie Dosering en wijze van toediening).
Acetylcysteïne kan rubber en metaal (o.a. ijzer, nikkel, koper) aantasten. Aanbevolen wordt bij de intraveneuze toediening gebruik te maken van glas en/of plastic toedieningssystemen.

6.3 Houdbaarheid
De gesloten injectieflacon is gedurende 3 jaren houdbaar.

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

Indien voor toediening gemengd met glucose 5%, glucose 10%, natriumchloride 0,9% (fysiologische zoutoplossing) of met glucose 5% in natriumchloride 0,9%, is het gehele infuus gedurende 24 uur houdbaar mits bewaard onder de 25°C maar niet in een koelkast of vriezer.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
Fluimucil, 200 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie: injectieflacon à 25 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.
Basicweg 14B
3821 BR Amersfoort

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

Fluimucil 200 mg/ml Concentraat voor oplossing voor infusie is in het register ingeschreven onder RVG 10903.

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 30 januari 1985
Datum van de laatste verlenging: 30 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 30 mei 2022.