

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisolbruis 600 mg bruistabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke bruistablet bevat 600 mg acetylcysteïne.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke bruistablet bevat 6,03 mmol natrium, wat overeenkomt met 138,8 mg natrium.

Elke bruistablet bevat 70 mg lactose.

Elke bruistablet bevat maximaal 40 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistablet.

Ronde, witte tabletten met een glad oppervlak en een breukstreep aan één zijde. De tablet heeft een diameter van 20 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bisolbruis is geïndiceerd bij aandoeningen van de luchtwegen met bronchiale hypersecretie om de viscositeit van de slijmsecretie te verminderen en expectoratie te vergemakkelijken.

Bisolbruis is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Eén 600 mg bruistablet eenmaal per dag.

Pediatrische patiënten

Bisolbruis 600 mg bruistabletten zijn gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.3) en zijn niet geschikt voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

De bruistablet moet in een half glas water worden opgelost. Zodra de tablet is opgelost, kan de vloeistof onmiddellijk worden opgedronken.

Patiënten wordt aangeraden dit geneesmiddel niet langer dan 5 dagen in te nemen zonder een arts te raadplegen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Kinderen jonger dan 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dien met voorzichtigheid toe bij astmatische patiënten of bij patiënten met een voorgeschiedenis van bronchospasmen. Indien bronchospasme optreedt, moet het gebruik van Bisolbruis onmiddellijk worden stopgezet.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een maagulcus, vooral als de patiënt andere geneesmiddelen inneemt waarvan bekend is dat ze de slijmvliezen in het maag-darmkanaal irriteren.

In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson en het syndroom van Lyell gerapporteerd tijdens het gebruik van acetylcysteïne. De meeste van deze gevallen konden verklaard worden door de onderliggende ziekte van de patiënt en/of gelijktijdige medicatie. Bij het optreden van nieuwe huid- of slijmvliesletsels moet onmiddellijk medisch advies worden ingewonnen en moet de behandeling met acetylcysteïne uit voorzorg worden stopgezet.

Dien met voorzichtigheid toe bij patiënten met een verminderde hoestreflex (bijv. oudere of zwakke patiënten) aangezien vooral bij het begin van de behandeling met acetylcysteïne de bronchiale secretie in volume kan toenemen als gevolg van de liquefactie. Wanneer een patiënt niet in staat is om de secreties voldoende op te hoesten, dienen houdingsdrainage en bronchiale aspiratie te worden uitgevoerd.

Interactie met laboratoriumtesten

Acetylcysteïne kan de colorimetrische salicylaatbepaling en de bepaling van ketonen in de urine beïnvloeden.

De aanwezigheid van een licht zwavelachtige geur wijst niet op een wijziging van het geneesmiddel, maar is kenmerkend voor de werkzame stof.

Hulpstoffen

Bisolbruis bevat 70 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 40 mg sorbitol per tablet, overeenkomend met maximaal 0,57 mg/kg/dag.

Dit geneesmiddel bevat 138,8 mg natrium per tablet, overeenkomend met 6,94% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een gecontroleerd natriumdiet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

Het is niet aanbevolen om Bisolbruis 600 mg bruistabletten samen met andere geneesmiddelen op te lossen.

Inactivatie van antibiotica (tetracycline, aminoglycosiden, penicilline) door acetylcysteïne is tot op heden enkel gerapporteerd in *in vitro* testen waarbij de relevante bestanddelen rechtstreeks met elkaar werden gemengd. Als de inname van orale antibiotica echter noodzakelijk is, wordt aanbevolen om de antibiotica twee uur vóór of na Bisolbruis in te nemen.

Geneesmiddelen die de hoestreflex remmen, mogen niet samen met Bisolbruis worden ingenomen.

Acetylcysteïne kan het vaatverwijdende effect van nitroglycerine versterken. Als gelijktijdige behandeling noodzakelijk is, is voorzichtigheid geboden en dient de bloeddruk van de patiënt te worden gecontroleerd op hypotensie die ernstig kan worden.

Acetylcysteïne heeft mogelijk een chelaatvormend effect en kan daardoor de biologische beschikbaarheid van bepaalde zware metaalzouten, zoals goud- of ijzerzouten, en kaliumzouten verminderen. Bisolbruis en dergelijke zouten mogen niet gelijktijdig worden ingenomen, maar moeten op een verschillend tijdstip van de dag worden ingenomen.

Actieve kool kan het effect van acetylcysteïne verlagen door een verminderde absorptie.

Interacties met laboratoriumtesten

Acetylcysteïne kan colorimetrische testmethoden voor salicylaatmetingen beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van acetylcysteïne bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Acetylcysteïne passeert de placenta. De beschikbare gegevens duiden niet op een risico voor het kind. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Bisolbruis te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of acetylcysteïne/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij therapeutische doses worden geen effecten van acetylcysteïne op het kind verwacht. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Bisolbruis moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld. Hierbij moeten het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging worden genomen.

Vruchtbaarheid

Op basis van de beschikbare preklinische ervaring zijn er geen aanwijzingen dat het gebruik van acetylcysteïne mogelijke effecten op de vruchtbaarheid heeft.

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

Acetylcysteïne heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft de bijwerkingen weer na oraal gebruik van acetylcysteïne volgens systeem/orgaanklasse (SOC).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking			
	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties*		Anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reacties	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus			
Bloedvataandoeningen			Bloeding	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Stomatitis, abdominale pijn, nausea, braken, diarree	Dyspepsie		
Huid- en onderhuid-aandoeningen				Gezichts-oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie			
Onderzoeken	Verlaagde bloeddruk			

*Overgevoeligheidsreacties zijn onder meer bronchospasmen, dyspneu, pruritus, urticaria, huiduitslag, angio-oedeem en tachycardie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In verscheidene onderzoeken werd een verminderde trombocytenuitstroom vastgesteld in de aanwezigheid van acetylcysteïne. De klinische significantie hiervan is nog niet vastgesteld.

Bij patiënten met een maagulcus of een voorgeschiedenis hiervan kan acetylcysteïne een ongewenst effect hebben op de maagslijmvliezen.

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: <http://www.lareb.nl/>).

4.9 Overdosering

Er is nog geen toxische overdosering waargenomen met orale farmaceutische vormen van acetylcysteïne.

Vrijwillige proefpersonen werden gedurende drie maanden met een dosis van 11,6 g acetylcysteïne per dag behandeld zonder dat er ernstige bijwerkingen werden waargenomen.

Orale doses van maximaal 500 mg acetylcysteïne per kg lichaamsgewicht worden zonder enige tekenen van vergiftiging verdragen.

Symptomen

Overdoseringen kunnen tot gastro-intestinale effecten leiden, zoals nausea, braken en diarree.

Behandeling

Symptomatische behandeling, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen hoest en verkoudheid, expectorantia, behalve combinaties met hoestremmers, mucolytica, ATC-code: R05CB01

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Acetylcysteïne is een mucolyticum dat de viscositeit van slijmsecreties vermindert. Het mucolytisch effect wordt verklaard door depolymerisatie, waarbij zwavelbruggen tussen macromoleculen in het slijm worden verbroken. Tegelijkertijd wordt gecilieerd epitheel geactiveerd. Hierdoor worden de vloeibaarheid en passage van de bronchiale secretie bevorderd, wat de expectoratie vergemakkelijkt en de mucociliaire klaring verbetert.

Acetylcysteïne is ook een voorloper van glutathion aangezien het een derivaat is van het natuurlijk aminozuur cysteïne. Cysteïne gedraagt zich in het lichaam als een substraat voor de synthese van glutathion. Naast het feit dat acetylcysteïne in staat is om een toestand van glutathiondepletie te normaliseren, is het ook in staat om met verscheidene toxische verbindingen te conjugeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt acetylcysteïne snel en bijna volledig geabsorbeerd en verdeeld over het hele lichaam. De hoogste weefselconcentraties worden in de lever, nieren en longen bereikt. Bij de mens wordt de maximale plasmaconcentratie na 1-2 uur bereikt. Na een orale dosis van 600 mg acetylcysteïne werd een piekplasmaconcentratie van 4,6 μM bereikt na 60 minuten en de plasmaconcentratie daalde snel tot 2,5 μM na 90 minuten. Door het sterke first-pass-effect, is de biologische beschikbaarheid van oraal toegediend acetylcysteïne zeer laag.

Het gerapporteerde distributievolume van totaal acetylcysteïne varieerde van 0,33 tot 0,47 l/kg, met geringe interindividuele variatie.

De eiwitbinding van acetylcysteïne is ongeveer 50%.

Biotransformatie

Acetylcysteïne wordt voornamelijk gedeacetyleerd in de lever tot de farmacologisch actieve stof cysteïne evenals tot di-acetylcystine, cystine en andere gemengde disulfiden. Cysteïne is voornamelijk werkzaam in het metabolisme van aminozuren. Omkeerbare disulfideverbindingen worden ook met aminozuren en eiwitten met vrije sulfhydrylgroepen gevormd.

De halfwaardetijd van acetylcysteïne in plasma is ongeveer 2 uur voor gereduceerd n-acetylcysteïne (NAC) en ongeveer 6 uur voor totaal NAC en wordt voornamelijk beïnvloed door de snelle biotransformatie van de lever.

Bij patiënten met ernstige leverschade dalen de plasmaconcentratie en de plasmaklaring van NAC niet en wordt de halfwaardetijd niet verlengd in vergelijking met patiënten met lichte of geen leverschade.

Eliminatie

Na orale of intraveneuze doses van 600 mg n-acetylcysteïne wordt na 10-12 uur nagenoeg geen n-acetylcysteïne in het plasma gedetecteerd. Na orale toediening was de totale klaring van n-acetylcysteïne bij gezonde volwassenen 0,286 l/kg/u. Hoge doses worden voornamelijk omgezet in anorganisch sulfaat en uitgescheiden via de nieren, waar de excretie een trifasische kinetiek volgt (alfa-, beta- en terminale gammafase). De plasmaklaring werd vastgesteld op 0,11 l/u/kg (totaal) evenals op 0,84 l/u/kg (gereduceerd).

De klaring van acetylcysteïne daalde met 90% bij patiënten met nierziekte in het eindstadium (end-stage renal disease) ten opzichte van gezonde vrijwilligers en resulteerde in een aanzienlijk verlengde halfwaardetijd (13 keer) en een opvallend hogere blootstelling (7 keer).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur, watervrij (E330)
Ascorbinezuur (E300)
Natriumcitraat (E331)
Natriumcyclamaat (E952)
Natriumsacharine (E954.)
Mannitol (E421)
Natriumwaterstofcarbonaat (E500)
Natriumcarbonaat, watervrij (E500)
Lactose, watervrij

Citroensmaak “AU”, code 132 bestaande uit: natuurlijke citroenolie, natuurlijke/natuur-identieke citroenolie, mannitol (E421), maltodextrine, gluconolacton (E575), sorbitol (E420), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Acetylcysteïne kan rubber en metaal (inclusief ijzer, nikkel en koper) beschadigen. Bij toediening via een nasogastrische of nasointestinale sonde wordt aanbevolen om een glazen en/of plastic toedieningssysteem te gebruiken.

Meng acetylcysteïne niet met antibiotica vóór toediening omdat er een kans bestaat op *in vitro* inactivatie van de antibiotica (bètalactamantibiotica in het bijzonder).

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar

Na opening: 2 jaar

Gehalveerde tabletten moeten binnen 24 uur na opening worden gebruikt en moeten in de primaire verpakking worden bewaard indien ze verpakt zijn in aluminiumfolie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gelamineerde aluminiumfolie verpakking.
Geen speciale bewaartemperatuur vereist.

Plastic tablettencontainer verpakking met polyethyleen stop gevuld met droogmiddel.
Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke bruistablet is ofwel afzonderlijk verpakt in aluminiumfolie en vervolgens in een vouwdoos of de niet in folie verpakte tabletten zijn verpakt in een plastic polypropyleen tablettencontainer met een polyethyleen stop gevuld met een moleculaire zeef als droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Dozen met 10 en 20 tabletten.

Polypropyleen tablettencontainers met 10, 20 en 25 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

Opella Healthcare France SAS
157 avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114189

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2014

Datum van laatste verlenging: 24 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 15 juli 2023