

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

FLUIMUCIL 200 MG ORODISPERGEERBARE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tablet bevat als werkzaam bestanddeel 200 mg acetylcysteïne.

Hulpstoffen: bevat o.a. aspartaam (E951) (overeenkomend met 5,5 mg fenylalanine), natriumwaterstofcarbonaat (E500) (overeenkomend met 27 mg natrium) en sorbitol (E420).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, ronde orodispergeerbare tabletten met een doorsnede van 16 mm en een holte aan beide platte zijden.

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

- Volwassenen en kinderen ouder dan 7 jaar:
3 maal daags 1 orodispergeerbare tablet
- Kinderen van 2 tot 7 jaar:
2 maal daags 1 orodispergeerbare tablet

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

De orodispergeerbare tablet in de mond laten smelten. Daarna pas doorslikken.

Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten zijn gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen onder 2 jaar (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

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

Kinderen onder 2 jaar.

Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten zijn gecontra-indiceerd bij fenylketonurie bij kinderen en zwangere vrouwen.

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 maagdarmlkanaal 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 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 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).

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

Hulpstoffen:

- Eén Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tablet bevat 10 mg aspartaam (overeenkomend met 5,5 mg fenylalanine). Bij homozygote patiënten met fenylketonurie moet de hoeveelheid fenylalanine die door aspartaam in dit product wordt geleverd worden doorberekend in het voedingsvoorschrift.
- Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tablet bevat 27 mg natrium, in de vorm van natriumwaterstofcarbonaat, overeenkomend met 1,35% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet
- Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten bevatten glucose (bestanddeel van citroensmaak). Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten bevatten 221 mg sorbitol per orodispergeerbare tablet. Bij gebruik van de aanbevolen dagdosering levert het geneesmiddel 663 mg sorbitol (3 orodispergeerbare tabletten). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

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

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

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 vasodilatatoire 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

Interactie studies 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

Acetylcysteïne orodispergeerbare tabletten zijn gecontraïndiceerd bij zwangere vrouwen met fenyketonurie vanwege het aspartaamgehalte.

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 Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten 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. Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten kunnen 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 $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	onbekend
Immuunsysteem aandoeningen	Overgevoeligheid		Anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reacties	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			
Evenwichts-orgaan en ooraandoeningen	Tinnitus			
Hartaandoeningen	Tachycardie			
Bloedvat-aandoeningen			Bloedingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchspasme, Dyspneu		
Maagdarmstelsel aandoeningen	Stomatitis, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree (zie rubriek 4.4)	Dyspepsie		
Huid- en onderhuid aandoeningen	Urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, pruritus			Gezichts-oedeem
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 drie 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 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 drie uur na toediening en was 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 veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, onthullen geen bijzonder gevaar voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten bevatten citroenzuur (E330), sorbitol (E420), mannitol, macrogol 6000, crospovidon, natriumbicarbonaat (E500) (overeenkomend met 27 mg natrium), citroensmaak (bevat onder andere butylhydroxyanisole (E320) en glucose), mandarijnsmaak, aspartaam (E951) (10 mg aspartaam overeenkomend met 5,5 mg fenylalanine), magnesiumstearaat (E572), microkristallijne cellulose (E 460) en guar gum als hulpstoffen.

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

Bewaren beneden 25°C in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten zijn verpakt in een Al/Al-doordrukstrip-verpakking.

De doordrukstrips zijn verpakt in een kartonnen doos met 20 of 30 orodispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fluimucil 200 mg orodispergeerbare tabletten zijn ingeschreven onder RVG 25408.

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 12 november 2001.
Datum van de laatste verlenging: 12 november 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke volledige herziening betreft rubrieken 4.4-4.9, 5.1-5.3, 6.1, 6.2 en 9: 12 januari 2022.