

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

FLUIMUCIL 40 MG/ML DRANK FORTE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte bevat als werkzaam bestanddeel acetylcysteïne, 40 mg per ml.

Hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat: 6,554 mg natrium, 11,2 mg propyleenglycol (E490) en 84 mg sorbitol (E420) per ml.

Daarnaast bevat dit geneesmiddel onder andere methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, kleurloze of lichtgele oplossing met vruchtensmaak.

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:

1 maatbeker à 600 mg (=15 ml), eenmaal daags

Kinderen ouder dan 7 jaar:

1 maatbeker à 200 mg (=5 ml), driemaal daags.

De fles schudden voor gebruik

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

De dosis in de maatbeker gieten en onmiddellijk innemen. De maatbeker heeft een aanduiding van 5 ml en 15 ml.

Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen onder 2 jaar (zie rubriek 4.3)

Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte is niet geschikt voor gebruik bij kinderen onder 7 jaar.

Andere Fluimucil vormen en sterkten komen eerder in aanmerking bij deze groep patiënten.

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

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 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 de mucocutane reactie 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 bronchoaspiratie 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:

- Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte bevat esters van parahydroxybenzoaten die allergische reacties kunnen veroorzaken, wellicht vertraagd.
- Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte bevat 98,31 mg natrium per 15 ml drank, overeenkomend met 4,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een natrium-beperkt dieet.
- Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte bevat 168 mg propyleenglycol per 15 ml. Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelings-toxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld. Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

- Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte bevat 1260 mg sorbitol per 15 ml. Bij gebruik van de aanbevolen dagdosering levert het geneesmiddel 1,26 g sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen.
- Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte is suikervrij en mag derhalve door diabetespatiënten worden gebruikt. Zie ook 6.1. Lijst van hulpstoffen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen

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

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

Het mengen van Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte met andere geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.

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

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

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 40 mg/ml Drank Forte kan worden overwogen, in geval het gebruik klinisch noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of acetylcysteïne/metaboliëten overgaat in de moedermelk. Er zijn geen effecten bekend van acetylcysteïne bij kinderen die borstvoeding krijgen van behandelde vrouwen. Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte 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 gebruiken

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, anafylac- tische/anafylac- toïde reacties	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn			
Evenwichts-orgaan en ooraandoeningen	Tinnitus			
Hartaandoeningen	Tachycardie			
Bloedvat-aandoeningen			Bloedingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Branchospasmen 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 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

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 gastroïntestinale 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 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 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-secret. 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 diacetylcysteïne, 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 40 mg/ml Drank Forte bevat als hulpstoffen:

methylparahydroxybenzoaat (E218),
propylparahydroxybenzoaat (E216),
dinatriumedetaat,
natriumcarboxymethylcellulose (E466),
natriumsaccharine (E954),
grenadinesmaak (propyleenglycol (E490), glyceroltriacetaat (E1518)),
aardbeiensmaak (propyleenglycol (E490)),
sorbitol (E420),
natriumhydroxide (E524),
gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte is gedurende 2 jaar houdbaar.

Na het openen van de flacon is de drank 15 dagen houdbaar, mits niet bewaard boven 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Voor dit geneesmiddel zijn er geen bijzondere bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte is verkrijgbaar in bruine, glazen flessen van 150 en 200 ml, met polypropyleen afsluiting voorzien van chloorbutylrubber inleg.

Een plastic maatbeker (propyleen) voorzien van aanduidingen overeenkomend met 200 mg (=5 ml) en 600 mg (=15 ml) is toegevoegd.

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 22

1101 CT Amsterdam

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

Fluimucil 40 mg/ml Drank Forte is in het register ingeschreven onder RVG 29360.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 2004.

Datum van laatste verlenging: 1 december 2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken: 4.4-4.9, 5.1-5.3 en 6.2: 22 februari 2022.