

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluimucil 10 % Lösung für einen Vernebler, Injektions-/Infusionslösung*

Zur Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren und bei Erwachsenen

*nachfolgend Fluimucil 10 %

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 3 ml Lösung enthält 300 mg Acetylcystein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

3,00 mg Natriumedetat (Ph. Eur.) / Ampulle
Circa 74 mg Natriumhydroxid / Ampulle

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler, Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur inhalativen oder intravenösen sekretolytischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

Die intravenöse Therapie ist zur Anwendung bei Intensivpatienten und nur für den Fall, dass eine orale Gabe nicht möglich ist, vorgesehen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungIntravenöse Therapie:

Bei Kindern unter 6 Jahren soll in der Regel die orale Behandlung bevorzugt werden.

Die Tagesdosis für Kinder unter 6 Jahren beträgt 10 mg Acetylcystein pro kg Körpergewicht.

Kinder 6–14 Jahre:

1–2mal täglich ½ Ampulle (1,5 ml) Fluimucil 10 % i.v. (entsprechend 150–300 mg Acetylcystein pro Tag). Siehe auch unter Abschnitt 6.3 „Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch“.

Zur Entnahme des vorgesehenen Dosierungsvolumens soll eine geeignete sterile Einmalspritze verwendet werden.

Erwachsene:

1–2mal täglich 1 Ampulle (3 ml) Fluimucil 10 % i.v. (entsprechend 300–600 mg Acetylcystein pro Tag).

Die Anwendung als Infusionslösung oder Injektionslösung sollte nur erfolgen, wenn eine orale Gabe von Acetylcystein nicht möglich ist.

Inhalative Therapie:

Kinder von 6–14 Jahren inhalieren 1–2mal täglich den Inhalt von ½ Ampulle (1,5 ml) Fluimucil 10 % (entsprechend 150–300 mg Acetylcystein), siehe auch Abschnitt 6.3.

Zur Entnahme des vorgesehenen Dosierungsvolumens soll eine geeignete sterile Einmalspritze verwendet werden.

Erwachsene inhalieren 2mal täglich den Inhalt von 1 Ampulle (3 ml) Fluimucil 10 % (entsprechend 600 mg Acetylcystein).

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte vom behandelnden Arzt entschieden werden. In der Regel beträgt die Behandlungsdauer 5 bis 10 Tage.

Die Behandlung sollte bis zur Umstellung auf einzunehmende (orale) Darreichungsformen von Fluimucil fortgeführt werden.

Bei chronischer Bronchitis und Mukoviszidose sollte die Behandlung möglichst in oraler Darreichungsform, über einen längeren Zeitraum erfolgen, um eine Infektophylaxe zu erreichen.

Art der AnwendungIntravenöse Therapie:

Die Dosis soll mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung oder mit 5 %iger Glucose-Lösung 1:1 verdünnt werden.

Die angegebenen Dosen sollten möglichst als Infusion (z.B. als Dauertropfinfusion) angewendet werden.

Die intravenöse Injektion sollte langsam (über ca. 5 min, z.B. auch als Kurzinfusion) erfolgen.

Inhalative Therapie:

Bei inhalativer Anwendung empfiehlt sich die Inhalation der unverdünnten Arzneistofflösung (10 %ige Acetylcystein-Lösung) mit Hilfe eines Kompressionsverneblers.

Hinweis

Ein beim Öffnen der Ampullen auftretender leichter Geruch nach Schwefelwasserstoff beruht auf dem normalen Alterungsprozess des Arzneimittels. Er ist, solange das Verfallsdatum nicht überschritten ist, jedoch unbedenklich und im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels ohne Belang.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kinder unter 2 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Acetylcystein, insbesondere zu Beginn der Behandlung, kann zu einer Verflüssigung und damit zu einer Volumensteigerung des Bronchialsekrets führen. Ist der Patient nicht in der Lage, dieses ausreichend abzu husten, sollten geeignete Maßnahmen (z.B. posturale Drainage und Absaugen) durchgeführt werden.

Die intravenöse Behandlung mit Acetylcystein sollte unter strenger ärztlicher Kontrolle erfolgen. Die nach einer intravenösen Perfusion von Acetylcystein auftretenden Nebenwirkungen treten häufiger auf, wenn das Arzneimittel zu schnell oder in einer zu großen Menge angewendet wurde. Daher wird empfohlen, sich genau an die Angaben unter Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ zu halten.

Sehr selten ist über das Auftreten von schweren Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom in

zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylcystein berichtet worden. Bei Neuauftreten von Haut- und Schleimhautveränderungen sollte daher unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt und die Anwendung von Acetylcystein beendet werden. Siehe auch unter Abschnitt 4.8.

Vorsicht in der Anwendung bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere, wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die für ihr magenschleimhautreizendes Potential bekannt sind.

Vorsicht in der Anwendung bei Patienten mit Bronchialasthma;

Es gibt einige Hinweise, dass Patienten mit Atopie und Asthma in der Historie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer anaphylaktoiden Reaktion haben.

Patienten, die an Asthma bronchiale leiden, müssen während der Therapie engmaschig überwacht werden. Sollte ein Bronchialspasmus auftreten, muss die Acetylcystein-gabe sofort gestoppt werden und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

Verschlimmert sich die Atemnot nach der Inhalation akut (paradoxe Bronchospastik), so sollte die Behandlung sofort abgesetzt und der Behandlungsplan überprüft werden.

Histaminintoleranz

Bei Patienten mit Histaminintoleranz ist Vorsicht geboten. Eine längerfristige Therapie sollte bei diesen Patienten vermieden werden, da Fluimucil 10 % den Histaminstoffwechsel beeinflusst und zu Intoleranzerscheinungen (z.B. Kopfschmerzen, Fließschnupfen, Juckreiz) führen kann.

Anaphylaktoide Reaktionen

Anaphylaktoide Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen können während der Behandlung mit Acetylcystein auftreten. Der Patient sollte in dieser Zeit hinsichtlich etwaiger Anzeichen für anaphylaktoide oder Überempfindlichkeitsreaktionen sorgfältig überwacht werden.

Veränderungen bei der Bestimmung von Laborparametern

Acetylcystein kann die kolorimetrische Gehaltsbestimmung von Salicylaten beeinflussen.

Bei Harnuntersuchungen kann Acetylcystein die Ergebnisse der Bestimmung von Ketonkörpern beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wie für die Anwendung bei Erwachsenen.

Fluimucil 10 % enthält 43 mg Natrium pro Ampulle (eine Ampulle enthält 3 ml Lösung), entsprechend 2,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Acetylcystein/Antitussiva

Bei kombinierter Anwendung von Fluimucil 10 % mit Antitussiva (hustenstillende Mittel) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, so dass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Acetylcystein/Antibiotika

Berichte über eine Inaktivierung von Antibiotika (Tetracyclin, Aminoglycoside, Penicilline) durch Acetylcystein betreffen bisher ausschließlich *in-vitro*-Versuche, bei denen die betreffenden Substanzen direkt gemischt wurden.

Daher wird ein Mischen von Acetylcystein mit anderen Arzneimitteln nicht empfohlen.

Acetylcystein/Nitroglycerin

Die gleichzeitige Gabe von Fluimucil 10 % kann möglicherweise zu einer Verstärkung des vasodilatatorischen Effekts von Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin) und damit zu einer signifikanten Blutdrucksenkung führen. Wenn eine gemeinsame Behandlung mit Nitroglycerin und Acetylcystein als notwendig erachtet wird, sollte der Patient auf eine eventuell auftretende Hypotonie hin überwacht werden, die schwerwiegend sein kann und sich möglicherweise durch Kopfschmerzen andeuten kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Acetylcystein bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung von Acetylcystein während der Schwangerschaft sollte nur nach einer strengen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Acetylcystein in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fluimucil 10 % verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fluimucil 10 % zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Acetylcystein auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen von Acetylcystein auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fluimucil 10 % hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Acetylcystein umfasst hauptsächlich anaphylaktoide und Überempfindlichkeitsreaktionen; am häufigsten treten auf: Urticaria, Hautausschlag, Juckreiz.

Von folgenden Nebenwirkungen wurde seit der Markteinführung berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe unten stehende Tabelle

Sehr selten ist über das Auftreten von schweren Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Acetylcystein berichtet worden. In den meisten dieser berichteten Fälle wurde mindestens ein weiterer Arzneistoff gleichzeitig eingenommen, durch den möglicherweise die beschriebenen mukokutanen Wirkungen verstärkt werden könnten.

Bei Neuauftreten von Haut- und Schleimhautveränderungen sollte daher unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt und die Anwendung von Acetylcystein muss sofort beendet werden.

Verschiedene Studien bestätigten eine Abnahme der Thrombozytenaggregation während der Anwendung von Acetylcystein. Die klinische Signifikanz dessen ist bisher unklar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach intravenöser Anwendung:

Symptome

Die Symptome einer Überdosierung ähneln Berichten zufolge den anaphylaktoiden Reaktionen, wie sie in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) beschrieben sind. Sie können aber schwerwiegender sein.

Behandlung

Bei Überdosierung wird die Infusionstherapie mit Acetylcystein sofort beendet. Es erfolgt eine symptomatische Behandlung und eine Reanimierung. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Acetylcystein ist dialysierbar.

Nach topischer Anwendung (Inhalation):

Ein Fall einer Überdosierung ist bisher nicht bekannt geworden. Theoretisch kann es nach der Anwendung hoher Dosen lokal zu einer starken Verflüssigung des mucopurulenten Sekrets kommen, speziell bei den Patienten, die unter einem eingeschränkten Hustenreflex leiden oder schlecht abhusten können.

Nebenwirkungen nach topischer (inhalativer) Anwendung

Systemorganklassen	Nebenwirkungen
	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Bronchospasmus, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Rash, Juckreiz

Nebenwirkungen nach intravenöser Gabe

Systemorganklassen	Nebenwirkungen
	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Bronchospasmus, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem, Urtikaria, Flush, Rash, Juckreiz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gesichtsödeme
Untersuchungen	Hypotonie Verlängerte Prothrombinzeit

Bei einer Überdosierung bei Kindern treten die gleichen Symptome auf. Die Therapie erfolgt wie bei den Erwachsenen beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mukolytika
ATC-Code: R05 CB 01

Acetylcystein ist ein Derivat der Aminosäure Cystein. Acetylcystein wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Es wird diskutiert, dass es die verbindenden Disulfidbrücken zwischen den Mukopolysaccharidfasern sprengt und einen depolymerisierenden Effekt auf DNS-Fasern (im eitrigen Schleim) ausübt. Durch diese Mechanismen soll die Viskosität des Schleims herabgesetzt werden. Ein alternativer Mechanismus von Acetylcystein soll auf der Fähigkeit seiner reaktiven SH-Gruppe beruhen, chemische Radikale zu binden und damit zu entgiften.

Ferner trägt Acetylcystein zu erhöhter Glutathion-Synthese bei, die für die Detoxifikation von Noxen von Wichtigkeit ist. Dies erklärt seine Wirkung als Gegenmittel bei Paracetamol-Vergiftungen.

Ein protektiver Effekt bei prophylaktischer Gabe von Acetylcystein auf die Häufigkeit und Schwere von bakteriellen Exacerbationen bei Patienten mit chronischer Bronchitis/Mukoviszidose ist beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Acetylcystein wird nach oraler Aufnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert und in der Leber zu Cystein, dem pharmakologisch aktiven Metaboliten, sowie Diacetylcystin, Cystin und weiteren gemischten Disulfiden metabolisiert. Aufgrund des hohen First-Pass-Effektes ist die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Acetylcystein sehr gering (ca. 10%). Ein Unterschied zwischen verschiedenen Darreichungsformen besteht nicht. In Patienten, die unter unterschiedlichen respiratorischen Erkrankungen oder Herzerkrankungen litten, wurden die maximalen Plasmakonzentrationen 1–3 Stunden nach Applikation erreicht, die über einen Zeitraum von 24 Stunden hoch bleiben. Die Proteinbindung von Acetylcystein wurde vier Stunden nach der Applikation mit einem Wert von etwa 50 % ermittelt, der auf 20 % nach 12 Stunden abfällt.

Acetylcystein und seine Metaboliten treten im Organismus in drei unterschiedlichen Formen auf: teils in freier Form (20 %), teils über labile Disulfidbrücken an Protein gebunden und teils als eingebaute Aminosäure (zusammen 80 %). Sie finden sich überwiegend in der Leber, der Niere, der Lunge und im Bronchialsekret. Die Exkretion erfolgt fast ausschließlich in Form inaktiver Metabolite (anorganische Sulfate, Diacetylcystin) über die Nieren. Sie macht etwa 30 % der Gesamtkörperclearance aus. Nach oraler Gabe beträgt die terminale Halbwertszeit des Gesamt-Acetylcystein 6,25 Stunden. Die Halbwertszeit des intra-

venös verabreichten Acetylcystein liegt bei 30–40 Minuten.

Nach einer intravenösen Einzelgabe von Acetylcystein, zeigen die Plasmakonzentrationen einen poly-exponentiellen Abfall mit einer terminalen Halbwertszeit von 5,6 Stunden.

Pharmakokinetische Untersuchungen mit intravenöser Gabe von Acetylcystein ergaben ein Verteilungsvolumen von 0,33 bis 0,47 l/kg (gesamt) bzw. 0,59 l/kg (reduziert), die Plasma-clearance wurde mit 0,11 l/h/kg (gesamt) ermittelt.

Die Pharmakokinetik von Acetylcystein verhält sich proportional zur verabreichten Dosis im Dosierungsbereich zwischen 200 und 3200 mg/m² für AUC und C_{max}.

In Neugeborenen verlängert sich die terminale Halbwertszeit auf 11 Stunden (Erwachsene 5,6 Stunden). Informationen zu anderen Altersgruppen liegen nicht vor.

In Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion, verbunden mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose (Child-Pugh Score 7–13) oder einer primären oder sekundären biliären Leberzirrhose (Child-Pugh-Score 5–7), nimmt, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Eliminationshalbwertszeit um 80 % zu, und die Elimination ist um 30 % verringert.

Zu Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion sind keine Daten verfügbar.

N-Acetylcystein passiert die Plazenta und ist im Nabelschnurblut nachweisbar. Es liegen keine Informationen zur Ausscheidung in die Muttermilch vor.

Zum Verhalten von Acetylcystein an der Blut-Hirn-Schranke liegen für die Anwendung am Menschen keine Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizitätsstudien an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund) mit einer Dauer bis zu einem Jahr zeigten keine pathologischen Veränderungen. Mutagene Wirkungen von Acetylcystein sind nicht zu erwarten. Ein *in-vitro*-Test verlief negativ. Untersuchungen auf ein tumorigenes Potential von Acetylcystein wurden nicht durchgeführt. Bei Embryotoxizitätsstudien an Kaninchen und Ratten wurden keine Missbildungen festgestellt. Untersuchungen zur Fertilität und zur peri- bzw. postnatalen Toxizität verliefen negativ. Acetylcystein passiert bei Ratten die Plazenta und wurde im Fruchtwasser nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zur Anwendung dieses Arzneimittels sind Glas- oder Plastikbehältnisse zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 h bei 25 °C nachgewiesen.

Parenterale Anwendung (intravenös)

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 h bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Anwendung zur Inhalation

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sollte nur eine halbe Ampulle verwendet werden, so ist die verbleibende Menge aus mikrobiologischen Gründen zu verwerfen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Lösung, in bernsteinfarbenen Glasampullen mit einem farbig markierten Bruchring an der Verengung.

Fluimucil 10 % ist in Packungen mit 5, 20, 30, 60 und 100 Ampullen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zambon GmbH
Lietzenburgerstraße 99
10707 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

11577.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.08.1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.12.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt