

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acetylcysteïn Sandoz 600 mg bruistabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke bruistablet bevat 600 mg acetylcysteïne.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke bruistablet bevat maximaal 40 mg sorbitol, 70 mg waterrijke lactose en 6,0 mmol (139 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistablet

Witte, ronde tablet, breuklijn aan één kant, onbeschadigd, met de geur van bramen.
De bruistablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Secretolytische behandeling bij acute en chronische bronchopulmonale aandoeningen die gepaard gaan met een abnormale vorming en transport van mucus bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 14 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indien niet anders voorgeschreven, wordt de volgende dosis aanbevolen voor Acetylcysteïn Sandoz:
Volwassenen en adolescenten vanaf 14 jaar

½ bruistablet tweemaal daags of 1 bruistablet eenmaal daags (equivalent aan 600 mg acetylcysteïne per dag)

Wijze van toediening

De bruistabletten worden opgelost in een glas water en na de maaltijd ingenomen.

Duur van gebruik

Acetylcysteïn Sandoz mag niet langer dan 4-5 dagen worden gebruikt zonder medisch advies.

4.3 Contra-indicaties

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

Vanwege het hoge gehalte van de actieve stof mag Acetylcysteïn Sandoz niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 14 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het optreden van ernstige huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson of het syndroom van Lyell is zeer zelden gemeld in tijdverband met het gebruik van acetylcysteïne. Als huidreacties of veranderingen van het slijmvlies optreden, moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd en moet het gebruik van acetylcysteïne worden beëindigd (zie ook rubriek 4.8).

Opgelet bij gebruik bij patiënten met bronchiaal astma en bij patiënten met ulcera in de anamnese.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met histamine-intolerantie. Bij deze patiënten moet langdurige behandeling worden vermeden, daar acetylcysteïne invloed heeft op het metabolisme van histamine en tot symptomen van intolerantie kan leiden (bijvoorbeeld hoofdpijn, vasomotorische rhinitis, jeuk).

Het gebruik van acetylcysteïne kan, in het bijzonder gedurende de vroege behandeling, leiden tot liquefactie en als gevolg hiervan tot een stijging van het volume van bronchiale secreties. Als de patiënt niet in staat is voldoende hiervan op te hoesten, moeten passende maatregelen worden genomen (bijvoorbeeld posturale drainage en aspiratie).

Acetylcysteïn Sandoz bevat sorbitol, lactose en natrium

Dit geneesmiddel bevat maximaal 40 mg sorbitol per bruistablet.

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

Dit geneesmiddel bevat 6,0 mmol (139 mg) natrium per bruistablet, overeenkomend met 7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gecombineerd gebruik van acetylcysteïne met antitussiva (hoestverlichtende geneesmiddelen) kan een gevaarlijke secretoire congestie veroorzaken als gevolg van de verminderde hoestreflex, zodat een bijzonder voorzichtige diagnose is vereist voor deze combinatiebehandeling.

Antibiotica

Meldingen over het inactiveren van antibiotica (tetracyclinen, aminoglycosiden, penicillinen) als gevolg van acetylcysteïne hebben tot dusver uitsluitend betrekking gehad op *in vitro*-experimenten waarbij de betreffende stoffen direct werden gemengd. Desondanks moeten om veiligheidsredenen orale antibiotica afzonderlijk worden toegediend en met een tussenpoos van minimaal 2 uur. Dit geldt niet voor cefixime en loracarbef.

Actieve kool in hoge doses

Het gebruik van geactiveerde kool kan het effect van acetylcysteïne verminderen.

Acetylcysteïne/glyceryltrinitraat

Gelijktijdige toediening van acetylcysteïne kan een verhoging tot gevolg hebben van de vaatverwijdende en bloedverdünnende effecten van glyceryltrinitraat (nitroglycerine). Als een reguliere behandeling met nitroglycerine en acetylcysteïne als noodzakelijk wordt beschouwd, moet de patiënt worden gecontroleerd op mogelijke hypotensie die ernstig kan worden en gepaard kan gaan met hoofdpijn.

Veranderingen in de bepaling van laboratoriumparameters

- acetylcysteïne kan invloed hebben op de colorimetrische beoordeling van salicylaten.
- in urinetesten kan acetylcysteïne invloed hebben op de uitslag van de bepaling van ketonlichamen.

Het oplossen van formuleringen met acetylcysteïne samen met andere geneesmiddelen is niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van acetylcysteïne op de vruchtbaarheid bij mensen. Bij dieronderzoek werden geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij therapierelevante doses acetylcysteïne (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische 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). Indien mogelijk, moet het gebruik ervan tijdens de zwangerschap worden vermeden en mag het enkel plaatsvinden na strikte beoordeling van de baten en risico's.

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar betreffende de uitscheiding van acetylcysteïne of de metabolieten ervan in de moedermelk. Risico's voor het kind dat borstvoeding krijgt kunnen niet worden uitgesloten. Gebruik tijdens de borstvoeding mag enkel plaatsvinden na strikte beoordeling van de baten en risico's.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende informatie over frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

System/orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties		Anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reacties	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus			
Hartaandoeningen	Tachycardie			
Bloedvataandoeningen			Hemorragie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme, dyspneu		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken, diarree, stomatitis, buikpijn, misselijkheid	Dyspepsie		
Huid- en	Urticaria,			

onderhuidaandoeningen	huiduitslag, angio-oedeem, jeuk, exantheem			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts			Gezichtsoedeem
Onderzoeken	Hypotensie			

In zeer zeldzame gevallen werden ernstige huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gemeld in tijdverband met het gebruik van acetylcysteïne. In de meeste van deze gemelde gevallen werd ten minste één bijkomend geneesmiddel gelijktijdig gebruikt, hetgeen mogelijk de beschreven mucocutane effecten heeft versterkt.

Als er zich afwijkingen van de huid of slijmvliezen ontwikkelen, moet onmiddellijk medisch advies worden gevraagd en moet het gebruik van acetylcysteïne worden gestaakt.

Bovendien zijn zeer zelden bloedingen gemeld in samenhang met de toediening van acetylcysteïne, ten dele met overgevoeligheidsreacties. In verschillende studies is bij aanwezigheid van acetylcysteïne een verminderde aggregatie van bloedplaatjes bevestigd. Het klinisch belang hiervan is tot dusver nog niet duidelijk.

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tot dusver is nog geen geval van toxische overdosering waargenomen in verband met orale farmaceutische vormen van acetylcysteïne. Vrijwilligers werden gedurende 3 maanden behandeld met een dosis van 11,6 g acetylcysteïne/dag zonder dat ernstige ongewenste effecten werden waargenomen. Orale doseringen tot 500 mg acetylcysteïne/kg lichaamsgewicht werden verdragen zonder symptomen van intoxicatie.

a) Symptomen van intoxicatie

Overdosering kan leiden tot maagdarmproblemen als misselijkheid, overgeven en diarree. Peuters lopen risico op hypersecretie.

b) Therapeutische maatregelen in het geval van een overdosering

Indien nodig, rekening houdend met de symptomen.

Er is ervaring met intraveneuze toediening van acetylcysteïne bij de behandeling van paracetamolintoxicatie bij de mens met maximale dagdoses tot 30 g acetylcysteïne. Intraveneuze toediening van extreem hoge acetylcysteïneconcentraties leidde tot deels onomkeerbare "anafylactoïde" reacties, met name bij snelle toediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen tegen hoesten of verkoudheid; Mucolytica, ATC-code: R05C B01

Acetylcysteïne is een afgeleide van het aminozuur cysteïne. De werkzaamheid van acetylcysteïne is secretolytisch en secretomotorisch in het gebied van het ademhalingskanaal. Gedacht wordt dat het de disulfideverbindingen tussen de mycopolysaccharide-ketens verbreekt en een depolymeriserend effect heeft op DNA-ketens (in purulent slijm). Vanwege deze mechanismen zou de viscositeit van slijm moeten worden verminderd.

Een alternatief mechanisme van acetylcysteïne is gebaseerd op het vermogen van de reactieve SH-groep om chemische radicalen te binden en deze op deze manier te detoxificeren.

Bovendien draagt acetylcysteïne bij aan een verhoging van de glutathionsynthese, hetgeen belangrijk is voor de detoxificatie van noxae. Dit vormt de verklaring van het antidotisch effect bij paracetamolintoxicatie.

Wanneer acetylcysteïne profylactisch wordt toegediend, is een beschermend effect op frequentie en ernst van bacteriële exacerbaties beschreven bij patiënten met chronische bronchitis/mucoviscidose.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt acetylcysteïne snel en vrijwel volledig geabsorbeerd en in de lever afgebroken tot cysteïne, de farmacologisch actieve metaboliet, en tot diacetylcystine, cystine en gemengde disulfiden.

Distributie

Vanwege het hoge first-pass effect is de biologische beschikbaarheid van oraal toegediend acetylcysteïne erg laag (ongeveer 10%). Bij de mens worden maximale plasmaconcentraties na 1-3 uur bereikt met de maximale plasmaconcentratie van de metaboliet cysteïne in de range van ongeveer 2 $\mu\text{mol/l}$. De eiwitbinding van acetylcysteïne bleek ongeveer 50% te zijn.

Biotransformatie

Acetylcysteïne en haar metabolieten komen in drie verschillende vormen in het organisme voor: deels in een vrije vorm, deels via labiele disulfideverbindingen gebonden aan eiwitten en deels als geïncorporeerd aminozuur. Acetylcysteïne wordt vrijwel uitsluitend via de nieren uitgescheiden in de vorm van inactieve metabolieten (anorganische sulfaten, diacetylcystine). De plasmahalfwaardetijd van acetylcysteïne is ongeveer 1 uur en wordt hoofdzakelijk bepaald door de snelle hepatische biotransformatie. Een beperkte leverfunctie leidt derhalve tot verlengde plasmahalfwaardetijden van wel 8 uur.

Eliminatie

Farmacokinetische studies met intraveneuze toediening van acetylcysteïne lieten respectievelijk een distributievolume zien van 0,47 l/kg (in totaal) of 0,59 l/kg (verminderd); de plasmaklaring werd vastgesteld op respectievelijk 0,11 l/h/kg (in totaal) en 0,84 l/h/kg (verminderd). De eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is 30-40 minuten terwijl de uitscheiding volgens de driefasenkinetica geschiedt (alfa, bèta en de terminale gammafase).

Acetylcysteïne passeert de placenta en wordt aangetroffen in navelstrengbloed. Er zijn geen gegevens bekend over uitscheiding in de moedermelk.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gedrag van acetylcysteïne in de bloed-hersenenbarrière bij de mens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

a) Acute toxiciteit

De acute toxiciteit in dieronderzoek is gering. Voor de behandeling van overdoses, zie rubriek 4.9.

b) Chronische toxiciteit

Studies bij verschillende diersoorten (ratten, honden) met een maximale duur van een jaar, hebben geen pathologische veranderingen aangetoond.

c) Tumorigeen en mutageen potentieel

Er worden geen mutagene effecten van acetylcysteïne verwacht. Een in vitro-test was negatief.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het tumorigene potentieel van acetylcysteïne.

d) Reproductieve toxicologie

Bij embryotoxiciteitsstudies bij konijnen en ratten zijn geen misvormingen aangetroffen. Studies naar vruchtbaarheid en perinatale of postnatale toxiciteit waren negatief.

Acetylcysteïne passeert de placenta bij ratten en werd aangetroffen in het vruchtwater. Tot 8 uur na orale toediening is de concentratie van de metaboliet L-cysteïne hoger dan de maternale plasmaconcentratie in placenta en foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur, watervrij

Natriumwaterstofcarbonaat

Natriumcarbonaat, watervrij

Mannitol

Lactose, watervrij

Ascorbinezuur

Natriumcyclamaat

Saccharinenatrium

Natriumcitraat

Bramensmaak "B" (bevat vanilline, maltodextrine, mannitol (E 421), gluconolacton (E 575), sorbitol (E 420), magnesiumcarbonaat (E 504 II), watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E 551))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Tubes: 3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

2 jaar

Sachets: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tubes: Houd de tube zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

Sachets: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De bruistabletten zijn verpakt in PP tubes afgesloten door middel van PE stops met droogmiddel (silicagel en moleculaire zeef) of zijn verpakt in PAP/Alu/PE sachets die in een doos verpakt zijn.

Verpakkingsgrootten:

Tubes: 10, 20, 30, 60 bruistabletten

Sachets: 10, 20, 30, 50, 60 bruistabletten

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten 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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE459546 (tube) – BE459511 (sachet)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/06/2014
Datum van laatste verlenging: 14/09/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2020
Goedkeuring: 02/2020