

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluimucil® 20 % Antidot – Konzentrat zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche zu 25 ml enthält 5 g Acetylcystein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 748 mg Natrium/Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Antidot bei Intoxikationen mit Paracetamol.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Acetylcystein wird intravenös verabreicht, vorzugsweise unter Verwendung einer 5 %-igen Glukoselösung. Alternativ kann eine 0,9 %-ige Kochsalzlösung verwendet werden, falls Glukose nicht geeignet ist.

Die vollständige Behandlung mit Acetylcystein umfasst 3 aufeinanderfolgende intravenöse Infusionen. Die Dosen werden nacheinander ohne Unterbrechung verabreicht. Der Patient erhält über einen Zeitraum von 21 Stunden eine Gesamtdosis von 300 mg/kg Körpergewicht.

Erwachsene

Wiegen Sie den Patienten, um die richtige Gewichtsklasse zu bestimmen.

Entnehmen Sie die erforderliche Menge Acetylcystein (Ampullenvolumen) aus der Dosierungstabelle für Erwachsene, welche der Infusionsflüssigkeit für jede der 3 Infusionsperioden hinzugefügt werden soll.

Erste Infusion

Verdünnen Sie die entsprechende Menge Acetylcystein mit 200 ml Infusionsflüssigkeit und infundieren Sie für eine Stunde.

Zweite Infusion

Verdünnen Sie die entsprechende Menge Acetylcystein mit 500 ml Infusionsflüssigkeit und verabreichen Sie die Infusion über die nächsten 4 Stunden.

Dritte Infusion

Verdünnen Sie die entsprechende Menge Acetylcystein mit 1 Liter Infusionsflüssigkeit und infundieren Sie die nächsten 16 Stunden.

Bei der Berechnung der Dosis für adipöse Patienten ist ein Maximalgewicht von 110 kg heranzuziehen.

Die Dosierung soll anhand des tatsächlichen Gewichts des Patienten berechnet werden.

Dosierungstabelle Erwachsene

Acetylcystein Verschreibung für Erwachsene (Jede Ampulle = 200 mg/ml Acetylcystein)			Bitte kreisen Sie das entsprechende Gewicht, die Dosis und die Menge (Ampullenvolumen) ein.			
Behandlungsschema	Erste Infusion		Zweite Infusion		Dritte Infusion	
Infusionslösung	200 ml 5%-Glukoselösung oder 0,9%-Kochsalzlösung		500 ml 5%-Glukoselösung oder 0,9%-Kochsalzlösung		1000 ml 5%-Glukoselösung oder 0,9%-Kochsalzlösung	
Dauer der Infusion	1 Stunde		4 Stunden		16 Stunden	
Dosis	150 mg/kg Acetylcystein		50 mg/kg Acetylcystein		100 mg/kg Acetylcystein	
Körpergewicht des Patienten ¹	Ampullen- volumen ²	Infusions- rate	Ampullen- volumen ²	Infusions- rate	Ampullen- volumen ²	Infusions- rate
kg	ml	ml/h	ml	ml/h	ml	ml/h
40-49	34	234	12	128	23	64
50-59	42	242	14	129	28	64
60-69	49	249	17	129	33	65
70-79	57	257	19	130	38	65
80-89	64	264	22	131	43	65
90-99	72	272	24	131	48	66
100-109	79	279	27	132	53	66
>110- Max Dosis	83	283	28	132	55	66

¹ Dosisberechnungen basieren auf dem Gewicht im mittleren Bereich der Angaben. Wenn der Patient weniger als 40 kg wiegt, verwenden Sie die Dosierungstabelle für Kinder.

² Ampullenvolumen wurde aufgerundet.

Kinder

Kinder erhalten die gleichen Dosen und das gleiche Behandlungsschema wie Erwachsene. Die Menge an intravenöser Flüssigkeit muss jedoch angepasst werden um Alter und Gewicht zu berücksichtigen, da Flüssigkeitsüberlastung eine potenzielle Gefahr darstellt.

Die Dosen werden nacheinander mit einer geeigneten intravenösen Infusionspumpe verabreicht.

Vorbereitung und Verabreichung von pädiatrischen Infusionen

Wiegen Sie das Kind, um die richtige Gewichtsklasse zu bestimmen.

Entnehmen Sie das für jede Dosis erforderliche Infusionsvolumen, entsprechend dem Gewicht des Kindes, aus der Tabelle und stellen Sie die Lösungen gemäß den nachstehenden Anweisungen zusammen.

Die vollständige Behandlung mit Acetylcystein umfasst 3 aufeinanderfolgende intravenöse Infusionen.

Erste Infusion

- Bereiten Sie eine 50 mg/ml-Lösung vor, indem Sie jede 10 ml Ampulle Acetylcystein (200 mg/ml) mit 30 ml 5 %-iger Glukose- oder 0,9 %-iger Kochsalzlösung auf ein Gesamtvolumen von 40 ml verdünnen.
- Bereiten Sie das geeignete Volumen für das Körpergewicht des Kindes vor.
- Die Dosis wird 1 Stunde mit der in der Tabelle angegebenen Infusionsrate infundiert.

Zweite Infusion

- Bereiten Sie eine 6,25 mg/ml-Lösung vor, indem Sie jede 10 ml Ampulle Acetylcystein (200 mg/ml) mit 310 ml 5% Glucose oder 0,9% Natriumchlorid auf ein Gesamtvolumen von 320 ml verdünnen.
- Bereiten Sie das geeignete Volumen für das Körpergewicht des Kindes vor.
- Die Dosis wird 4 Stunden mit der in der Tabelle angegebenen Infusionsrate infundiert.

Dritte Infusion

- Bereiten Sie eine 6,25 mg/ml-Lösung vor, indem Sie jede 10 ml Ampulle Acetylcystein (200 mg/ml) mit 310 ml 5% Glucose oder 0,9% Natriumchlorid auf ein Gesamtvolumen von 320 ml verdünnen.
- Bereiten Sie das geeignete Volumen für das Körpergewicht des Kindes vor.
- Die Dosis wird 16 Stunden mit der in der Tabelle angegebenen Infusionsrate infundiert.

Zum Beispiel, für ein Kind mit einem Gewicht von 12 kg wäre die erste Infusion 38 ml infundiert bei 38 ml/h über eine Stunde, die zweite Infusion wäre 100 ml infundiert bei 25 ml/h über 4 Stunden und die dritte Infusion wäre 208 ml infundiert bei 13 ml/h über 16 Stunden.

Dosierungstabelle Kinder

Pädiatrische Acetylcystein Verschreibung (Jede Ampulle = 200 mg/ml Acetylcystein)			Bitte kreisen Sie das entsprechende Gewicht, die Dosis und die Menge (Ampullenvolumen) ein.			
Behandlungsschema	Erste Infusion		Zweite Infusion		Dritte Infusion	
Infusion	50 mg/ml für 1 Stunde		6,25 mg/ml für 4 Stunden		6,25 mg/ml für 16 Stunden	
Infusionsrate	3 ml/kg/h		2 ml/kg/h		1 ml/kg/h	
Körpergewicht des Patienten ¹	Infusionsrate	Gesamtinfusionsvolumen ²	Infusionsrate	Gesamtinfusionsvolumen ²	Infusionsrate	Gesamtinfusionsvolumen ²
kg	ml/h	ml	ml/h	ml	ml/h	ml
1	3	3	2	8	1	16
2	6	6	4	16	2	32
3	9	9	6	24	3	48
4	12	12	8	32	4	64

5	15	15	10	40	5	80
6	18	18	12	48	6	96
7	21	21	14	56	7	112
8	24	24	16	64	8	128
9	27	27	18	72	9	144
10-14	38	38	25	100	13	208
15-19	53	53	35	140	18	288
20-24	68	68	45	180	23	368
25-29	83	83	55	220	28	448
30-34	98	98	65	260	33	528
35-39	113	113	75	300	38	608

¹ Dosisberechnungen basieren auf dem Gewicht im mittleren Bereich der Angaben. Wenn der Patient mehr als 40 kg wiegt, verwenden Sie die Dosierungstabelle für Erwachsene.

² Gesamtinfusionsvolumen wurde aufgerundet.

4.3 Gegenanzeigen

Es gibt keine Gegenanzeigen für die Behandlung einer Paracetamol-Überdosis mit Acetylcystein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Die intravenöse Verabreichung von Acetylcystein muss unter strikter Überwachung in einem Krankenhaus erfolgen.
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Verabreichung von Acetylcystein treten häufiger auf, wenn die Verabreichung zu rasch oder in zu hoher Dosierung erfolgt. Daher wird die genaue Einhaltung des unter Abschnitt 4.2. angegebenen Dosierungsschemas empfohlen.
- Besonders bei der Anfangsdosis treten bei der Anwendung von Acetylcystein anaphylaktische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Der Patient sollte während dieser Zeit sorgfältig auf Anzeichen von anaphylaktischen Reaktionen untersucht werden. In sehr seltenen Fällen waren diese Reaktionen tödlich. Anaphylaktische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Acetylcystein treten normalerweise 15 bis 60 Minuten nach Infusionsbeginn auf. In vielen Fällen werden die Symptome durch das Stoppen der Infusion gelindert. Antihistaminika sind möglicherweise notwendig, gelegentlich sind Kortikosteroide erforderlich. Die meisten anaphylaktischen Reaktionen können durch vorübergehendes Suspendieren der Acetylcystein Infusion, durch geeignete unterstützende Maßnahmen und einen Neustart mit einer niedrigeren Infusionsrate behandelt werden. Sobald eine anaphylaktische Reaktion unter Kontrolle ist, kann die Infusion normalerweise mit einer Infusionsrate von 50 mg/kg über 4 Stunden wieder aufgenommen werden, gefolgt von der letzten 16-Stunden-Infusion (100 mg/kg über 16 Stunden).
- Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit Atopie und Asthma in der Anamnese ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer anaphylaktoiden Reaktion haben.
Patienten, die an Bronchialasthma leiden, müssen während der Therapie mit Fluimucil genau beobachtet werden. Wenn Bronchospasmen auftreten, ist eine symptomatische Therapie notwendig, und die Behandlung mit Fluimucil muss sofort ausgesetzt werden.

- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg, da möglicherweise Flüssigkeitsansammlungen mit nachfolgender Hyponatriämie, Krämpfen und Todesfolge auftreten können. Daher wird empfohlen sich streng an die Angaben unter Abschnitt 4.2 zu halten.
- Die Verabreichung von Acetylcystein in Antidot-Dosierung kann die Prothrombinzeit reduzieren, wobei nicht klar ist, ob dieser Effekt auf eine Interferenz mit der analytischen Methode oder aber auf eine biologische Wirkung von Acetylcystein zurückzuführen ist. Jedenfalls ist es notwendig, die Koagulationsfaktoren des in Behandlung befindlichen Patienten sorgfältig zu überwachen, insbesondere wenn eine Lebertransplantation vorgesehen ist.
- Ein bei Luftzutritt auftretender leichter Geruch nach Schwefel ist charakteristisch für den Wirkstoff, verflüchtigt sich schnell und stellt keine Qualitätsminderung dar.
- Die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene gelten auch für Kinder und Jugendliche.
- Dieses Arzneimittel enthält 748 mg Natrium (Hauptbestandteil des Kochsalzes) pro Durchstechflasche (32,5 mmol), entsprechend 37,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g und stellt eine „hohe“ Natriumeinnahme dar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Die gleichzeitige orale Verabreichung von Aktivkohle ist zulässig.
- Gleichzeitige Verabreichung von Acetylcystein und Nitroglycerin kann zu einer signifikanten Hypotonie führen und kurzfristig die Dilatation der Arterien verstärken. Wenn eine gleichzeitige Therapie mit Nitroglycerin und Acetylcystein notwendig ist, sollten die Patienten auf Zeichen einer Hypotonie beobachtet werden und darauf hingewiesen werden, dass Kopfschmerzen auftreten können.
- Wechselwirkungen zwischen Acetylcystein und einigen Antibiotika (Tetracycline, synthetische Penicilline, Cephalosporine, Aminoglycosid-Antibiotika) wurden beobachtet.
- Berichte über eine Inaktivierung von Antibiotika aufgrund von Acetylcystein beziehen sich bisher nur auf In-vitro Tests, bei denen die beiden Wirkstoffe direkt gemischt wurden. Die gleichzeitige Auflösung von Acetylcysteinformulierungen mit anderen Arzneimitteln wird daher nicht empfohlen.
- Acetylcystein kann möglicherweise die hämodynamische Wirkung von Nitroglycerin und dessen Derivaten verstärken.
- Acetylcystein kann mit der Bestimmung von Salicylat (Kolorimetrische Methode) und von Ketonen in Plasma und Urin (Nitroprussiat-Test) interferieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Acetylcystein bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Eine sorgfältige Nutzen-/Risikoabwägung hat vor der Anwendung während der Schwangerschaft zu erfolgen.

Stillzeit

Über den Übergang in die Muttermilch liegen keine Informationen vor.

Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Fluimucil 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 über die Wirkung von Acetylcystein auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf einen negativen Effekt bei der empfohlenen Dosierung bezüglich der Fertilität beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Präparat die Aufmerksamkeit und Reaktionszeit des Patienten einschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Acetylcystein sind hauptsächlich anaphylaktoide Reaktionen. Überempfindlichkeitsreaktionen mit Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Hypotonie, Schwindel und Fieber treten bei etwa 7 % aller Patienten auf. Es handelt sich dabei vermutlich um pseudo-allergische Reaktionen, deren Auftreten auf die Freisetzung von Histamin zurückzuführen ist. Die behandelten Patienten müssen kontinuierlich überwacht werden, und bei den ersten Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion sollte die Verabreichung von Acetylcystein abgebrochen werden. Falls erforderlich, kann die Behandlung kurz darauf bei gleichzeitiger geeigneter Behandlung der anaphylaktischen Reaktion (z.B. intravenöser Injektion von löslichen Kortikosteroiden und i.m. oder i.v.-Injektion von Antihistaminika) fortgesetzt werden. Von Todesfällen mit intravenösem Acetylcystein als Gegenmittel bei Paracetamol-Überdosierung wurden sehr selten berichtet.

Die Verabreichung von hohen Dosen von Acetylcystein kann die Prothrombinzeit verringern (siehe Abschnitt 4.4.).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen, werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100 bis <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
- Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen	Häufigkeiten	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Tachykardie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Bronchospasmus, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Angioödem, Urtikaria, Hitzewallungen, Hautausschlag, Juckreiz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt Häufig	Gesichtsödeme Fieber

Untersuchungen	Nicht bekannt	Hypotonie, verlängerte Prothrombinzeit
----------------	---------------	--

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 unverzüglich ärztlicher Rat eingeholt werden. 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Überdosierung äußern sich ähnlich wie anaphylaktische Reaktionen, siehe Abschnitt 4.8, sie können jedoch schwerwiegender ausfallen.

Behandlung

Die Behandlung besteht aus dem Aussetzen der Verabreichung des Arzneimittels und einer symptomatischen Behandlung und Reanimation. Es gibt keine spezifischen Antidot Behandlungen. Acetylcystein ist dialysierbar.

Die gleichen Symptome und Behandlung gelten für Kinder.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel, Antidote, ATC – Code: V03AB23

Aufgrund seiner Molekularstruktur kann Acetylcystein Zellmembranen leicht passieren. Innerhalb der Zellen wird Acetylcystein zu L-Cystein desacetyliert. Diese Aminosäure wird zur Biosynthese von Glutathion (GSH) benötigt. Acetylcystein übt zusätzlich durch seine Rolle als GSH-Vorläufer eine indirekte antioxidative Wirkung aus. Das hochreaktive Tripeptid GSH kommt ubiquitär in verschiedenen tierischen Geweben vor und ist für die Aufrechterhaltung der zellulären Funktion und morphologischen Integrität essentiell. Es stellt den wichtigsten protektiven endozellulären

Abwehrmechanismus gegen oxidierende Radikale exogener und endogener Art sowie gegen zahlreiche zytotoxische Substanzen, einschließlich Paracetamol, dar.

Paracetamol übt seine zytotoxische Wirkung durch fortschreitende GSH-Verarmung aus. Acetylcystein spielt in erster Linie bei der Aufrechterhaltung adäquater GSH-Spiegel eine Rolle und trägt somit zum Schutz der Zellen bei. Acetylcystein ist daher ein spezifisches Gegenmittel gegen Paracetamol-Vergiftung.

Acetylcystein verringert die Lebertoxizität von NAPQI (N-Acetyl-p-benzochinonimin), einem hochreaktiven intermediären Metaboliten der einer hohen Paracetamol-Dosiseinnahme folgt, durch folgenden Mechanismen.

- Acetylcystein fungiert als Vorstufe für die Synthese von Glutathion und erhält zelluläres Glutathion auf einem ausreichenden Level um NAPQI zu inaktivieren. Es wird angenommen, dass dies der Hauptmechanismus ist, durch den Acetylcystein in den frühen Stadien der Paracetamol-Toxizität wirkt. Ein Nutzen ist vornehmlich bei Patienten zu sehen, die innerhalb von 8 bis 10 Stunden nach der Überdosierung behandelt werden.

- Wird die Behandlung mit Acetylcystein später als 8 bis 10 Stunden nach einer Überdosierung mit Paracetamol begonnen, so nimmt die Wirksamkeit zur Verhinderung einer Hepatotoxizität (basierend auf den Serumindikatoren) schrittweise mit der Intervallverlängerung (Zeit zwischen der Paracetamol-Überdosierung und dem Beginn der Behandlung) ab.

- Acetylcystein ist immer noch wirksam, wenn die Infusion bis zu 12 Stunden nach Einnahme von Paracetamol begonnen wird, wenn der Großteil des Analgetikums zu seinem reaktiven Metaboliten metabolisiert wurde. Man nimmt an, dass Acetylcystein in diesem Stadium wirkt, indem es oxidierte Thiolgruppen in Schlüsselenzymen reduziert.

Es gibt inzwischen Belege dafür, dass eine Verabreichung bis zu 24 Stunden nach einer Überdosierung immer noch vorteilhaft sein kann. In diesem späten Stadium der Paracetamol-Hepatotoxizität dürften die günstigen Wirkungen von Acetylcystein auf seiner Fähigkeit zur Verbesserung der systematischen Hämodynamik und des Sauerstofftransports begründet sein, obwohl der entsprechende Mechanismus erst noch bestimmt werden muss.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach i.v.-Verabreichung von 150 mg Acetylcystein/kg KG in 15 Minuten, gefolgt von 50 mg/kg KG in 4 Stunden und 100 mg/kg KG in 16 Stunden betrug die maximale Plasmakonzentration 554 mg/l. Die Konzentration nahm in den folgenden 12 Stunden fortlaufend ab, bis sie ein Plateau von 33.4 mg/l erreichte. Nach Einstellung der Behandlung blieb dieser Wert über 20 Stunden konstant.

Das Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand betrug 546 ml/kg und die AUC 1748 mg x h/l. Nach oraler Verabreichung von 140 mg Acetylcystein/kg KG an Probanden wurde der höchste Plasmaspiegel mit 12-20 mg/l nach 45-60 Minuten beobachtet. Die AUC erreichte Werte von etwa 3000-4250 mg x h/l.

Alle Studien weisen darauf hin, dass sowohl bei oraler als auch intravenöser Verabreichung die Schwankungsbreite des Plasmaspiegels zwischen den Probanden nach der Gabe einer Standarddosis sehr hoch ist.

Biotransformation

Nur ein Drittel der im Plasma gefundenen Acetylcysteinmenge liegt als freies Acetylcystein vor. Der verbleibende Anteil setzt sich aus N,N'-diacetylcystein und verschiedenen Disulfiden mit anderen Thiolen mit geringem Molekulargewicht oder Proteinen zusammen. Der unveränderte Wirkstoff scheint hauptsächlich über schwache Disulfid-Brücken an Proteine gebunden zu sein, wobei ein Gleichgewicht zwischen freiem und an Proteinen gebundenem Wirkstoff angenommen wird. Der Hauptmetabolit von Acetylcystein im Urin ist anorganisches Sulfat (38-48 % der verabreichten Dosis). Ein geringer Anteil wird in Taurin transformiert. Bei akuter Paracetamolvergiftung können

allerdings auch andere Metabolite im Urin gefunden werden, die zumindest zum Teil Produkte der Komplexbildung von Acetylcystein und seinen Derivaten mit der toxischen Substanz sind.

Exkretion

Acetylcystein wird überwiegend im Urin ausgeschieden. Beim Menschen beträgt die Halbwertszeit nach Beendigung der Infusion von Acetylcystein (150 mg/kg KG in 15 Minuten, gefolgt von 50 mg/kg KG in 4 Stunden und 100 mg/kg KG in 16 Stunden) 5.7 Stunden. Die Gesamtclearance beträgt 3.18 ml/min x kg. Acetylcystein ist mit einer Clearance von 135 ml/Minute dialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Entwicklung lassen nicht-klinische Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Behandlung trächtiger Ratten und Kaninchen mit hohen Dosen ergab keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fruchtbarkeit oder eine Schädigung des Fötus durch Acetylcystein. Die 15-wöchige Behandlung männlicher Ratten mit Acetylcystein mittels oralen Dosen, welche im Vergleich zur empfohlenen Dosierung des Menschen als ausreichend betrachtet wurde, beeinflusste die Fruchtbarkeit oder die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit der Tiere nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Dinatrium-Edetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Da Acetylcystein mit bestimmten Stoffen (z.B. Gummi, Eisen, Kupfer) chemisch reagieren kann, sollten die verwendeten Geräte aus Glas oder Kunststoff sein.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch des Behältnisses soll die Lösung schnellstmöglich aufgebraucht werden. Die zur intravenösen Anwendung verdünnte Lösung ist bei Raumtemperatur 24 Stunden haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I) mit polymer-beschichtetem Gummiverschluss und Dichtungskappe aus Aluminium.

1 und 10 Durchstechflaschen zu je 25 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Kompatible Lösungen: 5 %-ige Glukoselösung oder physiologische Kochsalzlösung
Vor der Anwendung mit mindestens 200 ml (Erwachsene) oder 125 ml (Kinder) verdünnen.
Reste verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso
Italy

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25986

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.08.2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.09.2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.