

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ACC injekt
300 mg/3 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält 300 mg Acetylcystein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

49,3 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 16,4 mg Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose und wässrige 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 Anwendung

Dosierung

Intravenöse Therapie

Kinder von 2-5 Jahren

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 von 6-14 Jahren

1-2-mal täglich ½ Ampulle (1,5 ml) ACC injekt 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 und Jugendliche ab 14 Jahre

1-2-mal täglich 1 Ampulle (3 ml) ACC injekt i.v. (entsprechend 300-600 mg Acetylcystein pro Tag)

Inhalative Therapie

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

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

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre inhalieren 2-mal täglich den Inhalt von 1 Ampulle (3 ml) ACC injekt (entsprechend 600 mg Acetylcystein).

Art der Anwendung

Intravenöse 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) verwendet werden.

Die i.v.-Injektion sollte langsam (über ca. 5 Minuten, z. B. auch als Kurzinfusion) erfolgen.

Die Injektionslösung sollte nur angewendet werden, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist.

Inhalative Therapie

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

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 5-10 Tage.

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

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

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 Unbedenklichkeit 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 abzuhusten, 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 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 Abschnitt 4.8).

Vorsicht in der Anwendung bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die für ihr magenschleimhautreizendes Potenzial 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 Acetylcysteingabe sofort gestoppt 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 ACC injekt 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.

ACC injekt enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 49,3 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 2,5 % 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.

Antitussiva

Bei kombinierter Anwendung von ACC injekt mit Antitussiva (hustenstillende Mittel) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Antibiotika

Berichte über eine Inaktivierung von Antibiotika (Tetracycline, Aminoglykoside, 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.

Glyceroltrinitrat

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

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 während der Schwangerschaft sollte nur nach einer strenger Nutzen-Risiko-Abwägung 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 ACC injekt verzichtet werden soll / die Behandlung mit ACC injekt zu unterbrechen ist. Dabei sind 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

ACC injekt 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: Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz.

Von folgenden Nebenwirkungen in den Tabellen 1 und 2 wurde seit Markteinführung berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach topischer (inhalativer) Anwendung

Systemorganklassen	Nebenwirkungen
	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinorrhö, Dyspnoe, Bronchospasmus - überwiegend bei Patienten mit hyperreaktivem Bronchialsystem bei Asthma bronchiale
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Rash, Juckreiz

Tabelle 2: 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 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

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 bestätigen 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 mukopurulenten Sekrets kommen, speziell bei den Patienten, die unter einem eingeschränkten Hustenreflex leiden oder schlecht abhusten können.

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: R05CB01

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 Exazerbationen 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 nach 1-3 Stunden erreicht, die über einen Zeitraum von 24 Stunden hoch bleiben. Die Proteinbindung von Acetylcystein wurde 4 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 3 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 Leber, Niere, Lunge und im Bronchialsekret. Die Exkretion erfolgt fast ausschließlich in Form inaktiver Metaboliten (anorganische Sulfate, Diacetylcystin) über die Nieren. Sie macht etwa 30 % der Gesamtkörperclearance aus. Nach oraler Gabe beträgt die terminale Halbwertszeit des Gesamt-Acetylcysteins 6,25 Stunden. Die Halbwertszeit des intravenös verabreichten Acetylcysteins liegt bei 30-40 Minuten. Nach einer intravenösen Einzelgabe von Acetylcystein zeigen die Plasmakonzentrationen einen polyexponentiellen Abfall mit einer terminalen Halbwertszeit von 5,6 Stunden.

Pharmakokinetische Untersuchungen mit intravenöser Gabe von Acetylcystein ergaben ein Verteilungsvolumen von 0,33-0,47 l/kg (gesamt) bzw. 0,59 l/kg (reduziert), die Plasmaclearance wurde mit 0,11 l/h/kg (gesamt) ermittelt. Die Pharmakokinetik von Acetylcystein verhält sich proportional zur verabreichten Dosis im Dosierungsbereich zwischen 200 und 3.200 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 Toxizität

Chronische Toxizitätsstudien an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Hund) mit einer Dauer bis zu 1 Jahr zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Mutagene Wirkungen von Acetylcystein sind nicht zu erwarten. Ein *In-vitro*-Test verlief negativ. Untersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Acetylcystein wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxikologie

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

- Ascorbinsäure
- Natriumedetat (Ph.Eur.)
- Natriumhydroxid

- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ein Mischen von Acetylcystein mit anderen Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 20°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Anwendung zur Infusion/Injektion

Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 h bei 2-8 °C aufzubewahren.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen (Typ I) mit einem weißen Punkt.

Packungen mit 5 und 50 Ampullen mit je 3 ml Injektionslösung und Bündelpackungen mit 100 (2 x 50) Ampullen mit je 3 ml Injektionslösung.

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 für die Beseitigung.

Hinweis zur Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen

Ein Anfeilen ist nicht erforderlich.

Punkt nach oben. Im Ampullenspieß befindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen.



Ampullenspieß vom Punkt nach hinten wegbrechen.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

8371.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

19. April 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

16. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig