

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ACC 200 mg Brausetabletten

ACC long, 600 mg Brausetabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ACC 200

Jede Brausetablette enthält 200 mg Acetylcystein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Brausetablette enthält 70,0 mg Lactose, maximal 20,0 mg Sorbitol und 98,9 mg Natrium.

ACC long

Jede Brausetablette enthält 600 mg Acetylcystein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Brausetablette enthält 70,0 mg Lactose, maximal 40,0 mg Sorbitol und 138,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausetablette

ACC 200

Weiß, runde, makellose Brausetabletten mit einseitiger Bruchkerbe und Brombeegeruch. Die Brausetablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

ACC long

Weiß, runde, makellose Brausetabletten mit einseitiger Bruchkerbe und Brombeegeruch. Die Brausetablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, wird für ACC folgende Dosierung empfohlen:

ACC 200

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre

2-3-mal täglich 1 Brausetablette (entsprechend 400-600 mg Acetylcystein pro Tag)

Kinder und Jugendliche von 6-14 Jahren

2-mal täglich 1 Brausetablette (entsprechend 400 mg Acetylcystein pro Tag)

Kinder von 2-5 Jahren

2-3-mal täglich ½ Brausetablette (entsprechend 200-300 mg Acetylcystein pro Tag)

Bei Mukoviszidose

Kinder und Jugendliche über 6 Jahre

3-mal täglich 1 Brausetablette (entsprechend 600 mg Acetylcystein pro Tag)

Kinder von 2-6 Jahren

4-mal täglich ½ Brausetablette (entsprechend 400 mg Acetylcystein pro Tag)

ACC long

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre

2-mal täglich ½ Brausetablette oder 1-mal täglich 1 Brausetablette (entsprechend 600 mg Acetylcystein pro Tag)

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte vom behandelnden Arzt entschieden werden.

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

Art der Anwendung

ACC wird nach den Mahlzeiten, in einem Glas Wasser aufgelöst, eingenommen.

Hinweis

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

4.3 Gegenanzeigen

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

ACC 200 darf wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht angewendet werden bei Kindern unter 2 Jahren.

ACC long darf wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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).

Patienten mit Asthma bronchiale müssen während der Therapie engmaschig überwacht werden. Wenn ein Bronchospasmus auftritt, muss die Einnahme von Acetylcystein sofort beendet werden und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

Vorsicht ist geboten in der Anwendung bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere wenn zusätzlich weitere Arzneimittel eingenommen werden, die für die Reizung der Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts bekannt sind.

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

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.

Kinder und Jugendliche

Mukolytika können bei Kindern unter 2 Jahren aufgrund ihrer Atemwegsbeschaffenheit und der begrenzten Fähigkeit des Abhustens von Schleim zu einer Blockierung der Atemwege führen. Daher dürfen Mukolytika bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 Kontraindikationen).

ACC enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

ACC 200 enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 98,9 mg Natrium pro Brausetablette, entsprechend 4,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

ACC long enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 138,8 mg Natrium pro Brausetablette, entsprechend 6,9 % 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.

Das Auflösen von Acetylcystein-Zubereitungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Antitussiva (hustenstillende Mittel)

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

Aktivkohle

Die Anwendung von Aktivkohle kann die Wirkung von Acetylcystein verringern.

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. Dennoch soll aus Sicherheitsgründen die orale Applikation von Antibiotika getrennt und in einem mindestens 2-stündigen Abstand zeitversetzt erfolgen. Dies gilt nicht für Cefixim und Loracarbef.

Nitroglycerin

Die gleichzeitige Gabe von ACC kann möglicherweise zu einer Verstärkung des vasodilatatorischen Effekts von Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin) führen. Ein möglicherweise auftretender blutverdünnender Effekt könnte dazu beitragen.

Wenn eine gemeinsame Behandlung mit Nitroglycerin und Acetylcystein als notwendig erachtet wird, sollte der Patient auf eine möglicherweise auftretende Hypotonie hin überwacht werden, die schwerwiegend sein kann und sich durch möglicherweise auftretende Kopfschmerzen andeuten kann.

Carbamazepin

Eine gleichzeitige Einnahme von Acetylcystein und Carbamazepin kann zu subtherapeutischen Carbamazepin-Konzentrationen führen.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Für Acetylcystein liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxikologie lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen schließen (siehe auch Abschnitt 5.3). Die Anwendung während einer

Schwangerschaft sollte möglichst vermieden werden und nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen zur Ausscheidung von Acetylcystein oder seinen Metaboliten in die Muttermilch vor. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung in der Stillzeit sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Acetylcystein auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien zeigten sich für therapierelevante Dosen von Acetylcystein keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

ACC hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der oralen Anwendung von Acetylcystein betreffen den Gastrointestinaltrakt. Von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischen Schocks, anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, Bronchospasmus, Angioödem, Rash und Juckreiz, wurde weniger häufig berichtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen		anaphylaktischer Schock, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus			
Herzerkrankungen	Tachykardie			
Gefäßerkrankungen			Hämorrhagie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Bronchospasmen - überwiegend bei Patienten mit hyperreaktivem Bronchialsystem bei Asthma bronchiale		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Durchfall, Stomatitis, Bauchschmerzen, Übelkeit	Dyspepsie		

Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Rash, Angioödem, Juckreiz, Exanthem			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber			Gesichtsödeme
Untersuchungen	Hypotonie			

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

Freiwillige Probanden wurden über 3 Monate mit einer Dosis von 11,2 g Acetylcystein/Tag behandelt, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden. Orale Dosen bis zu 500 mg Acetylcystein/kg KG wurden ohne Vergiftungserscheinungen vertragen.

Symptome der Intoxikation

Überdosierungen können zu gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall führen. Bei Säuglingen besteht die Gefahr der Hypersekretion.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Gegebenenfalls symptomatisch.

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 %). Beim Menschen werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach 1-3 Stunden erreicht. Die Proteinbindung von Acetylcystein wurde mit etwa 50 % ermittelt.

Acetylcystein und seine Metaboliten treten im Organismus in 3 unterschiedlichen Formen auf: teils in freier Form, teils über labile Disulfidbrücken an Protein gebunden und teils als eingebaute Aminosäure. Die Proteinbindung beträgt 4 Stunden nach der Einnahme etwa 50 %, nach 12 Stunden sinkt dieser Wert auf 20 % ab. Die Exkretion erfolgt fast ausschließlich in Form inaktiver Metaboliten (anorganische Sulfate, Diacetylcystin) über die Nieren. Die Plasmahalbwertszeit von Acetylcystein beträgt ca. 1 Stunde und wird hauptsächlich durch die rasche hepatische Biotransformation bestimmt. Eine Einschränkung der Leberfunktion führt daher zu verlängerten Plasmahalbwertszeiten bis zu 8 Stunden. Die terminale Halbwertszeit nach oraler Gabe beträgt im Mittel 6,25 Stunden. Die Ausscheidung über die Niere macht möglicherweise bis zu 30 % Gesamtkörperclearance aus.

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) sowie 0,84 l/h/kg (reduziert) ermittelt. Die Eliminationshalbwertszeit nach i.v.-Gabe beträgt 30-40 Minuten, wobei die Ausscheidung einer 3-phasigen Kinetik folgt (alpha-, beta- und terminale gamma-Phase). Die Pharmakokinetik von Acetylcystein ist proportional zur verabreichten Dosis im Dosierungsbereich zwischen 200 und 3.200 mg/m² für AUC und C_{max}.

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

Akute Toxizität

Die akute Toxizität im Tierexperiment ist gering.

Chronische Toxizität

Chronische Untersuchungen an Ratte und Hund mit einer Dauer bis zu 1 Jahr zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Basierend auf den Ergebnissen von *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen zur Genotoxizität, kann Acetylcystein als nicht genotoxisch betrachtet werden.

Untersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Acetylcystein wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxikologie

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben für nicht-maternotoxische Dosen von Acetylcystein keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität, embryo-/fetotoxische Wirkungen oder teratogene Wirkungen. Die Behandlung männlicher Ratten mit therapierelevanten Dosen von Acetylcystein hatte keinen negativen Einfluss auf die Fertilität. Untersuchungen zur peri- bzw. postnatalen Toxizität verliefen negativ.

N-Acetylcystein passiert die Plazenta bei Ratten und wurde im Fruchtwasser nachgewiesen. Die Konzentration des Metaboliten L-Cystein liegt bis zu 8 Stunden nach oraler Verabreichung in Plazenta und Fetus über der mütterlichen Plasmakonzentration.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Ascorbinsäure
- Citronensäure
- Lactose
- Mannitol (Ph.Eur.)
- Natriumcarbonat
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Natriumhydrogencarbonat
- Saccharin-Natrium
- Brombeer-Aroma (enthält Sorbitol)

Zusätzlich für ACC long

- Natriumcyclamat

6.2 Inkompatibilitäten

Siehe Abschnitt 4.5

6.3 Dauer der Haltbarkeit

ACC 200

2 Jahre

ACC long

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch des Röhrchens: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

ACC 200

Röhrchen

Nicht über 25 °C lagern. Das Röhrchen fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Siegelrandbeutel

Nicht über 30 °C lagern.

ACC long

Nicht über 30 °C lagern.

Röhrchen

Das Röhrchen fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ACC 200

Polypropylen-Röhrchen mit Polyethylen-Stopfen mit Trocknungsmittel oder Siegelrandbeutel aus laminiertem, aluminiumbeschichtetem Papier

Packungen mit 20, 25, 50 und 100 Brausetabletten

ACC long

Polypropylen-Röhrchen mit Polyethylen-Stopfen mit Trocknungsmittel oder Siegelrandbeutel aus laminiertem, aluminiumbeschichtetem Papier

Packungen mit 10, 20, 50 und 100 Brausetabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ACC 200

3003246.00.00

ACC long

13776.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

ACC 200

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Mai 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2008

ACC long

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. April 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig