Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
ACC 200 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 Beutel mit 3 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen enthält 200 mg Acetylcystein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 2.717 mg Sucrose, 41 mg Glucose und 3 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Homogenes, weißes Pulver mit Geruch nach Orange

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 200 folgende Dosierung empfohlen:

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre
2-3-mal täglich 1 Pulverbeutel (entsprechend 400-600 mg Acetylcystein pro Tag)

Kinder und Jugendliche von 6-14 Jahren
2-mal täglich 1 Pulverbeutel (entsprechend 400 mg Acetylcystein pro Tag)

Bei Mukoviszidose
Kinder und Jugendliche über 6 Jahre
3-mal täglich 1 Pulverbeutel (entsprechend 600 mg Acetylcystein pro Tag)

Art und Gesamtdauer der Anwendung
ACC 200 wird nach den Mahlzeiten, in einem Glas Flüssigkeit (Wasser, Tee oder Saft) aufgelöst, eingenommen.

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 Infektprophylaxe zu erreichen.

Hinweis
Ein bei der Lagerung des Präparates auftretender leichter Geruch nach Schwefelwasserstoff beruht auf dem normalen Alterungsprozess des Präparates. Er ist, solange das Verfalldatum 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 6 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 200 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 200 enthält Glucose
Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses ACC 200 nicht einnehmen.

ACC 200 enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ACC 200 nicht anwenden.

ACC 200 enthält Sucrose
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten ACC 200 nicht einnehmen.

1 Pulverbeutel enthält 2,7 g Sucrose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

ACC 200 kann schädlich für die Zähne sein (Karies).
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 200 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 (Tetrazykline, 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 200 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 Acetycystein keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
ACC 200 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 (≥ 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)

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**			
	Gelegentlich	**Selten**	**Sehr Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeits-reaktionen		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 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
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/m^2 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
- Saccharin
- Sucrose
- Orangen-Aroma (enthält Glucose und Lactose)

6.2 Inkompatibilitäten
Acetylcysteinhaltige Produkte dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Beutel aus einer Dreischichtfolie aus PE/Al/Papier

Packungen mit 20, 50 und 100 Beuteln mit Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.
Klinikpackung mit 40 Beuteln mit Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

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

7305.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Dezember 1985
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. März 2003

10. STAND DER INFORMATION

August 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig