

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**NAC-ratiopharm® 200 mg Trinktabletten****NAC-ratiopharm® 600 mg Trinktabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****NAC-ratiopharm® 200 mg Trinktabletten**

Jede Tablette enthält 200 mg Acetylcystein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Jede Tablette enthält 34,4 mg Lactose-Monohydrat.

NAC-ratiopharm® 600 mg Trinktabletten

Jede Tablette enthält 600 mg Acetylcystein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Jede Tablette enthält 103,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

NAC-ratiopharm® 200 mg Trinktabletten

Weiße, runde, bikonvexe Tabletten, Durchmesser 10 mm.

NAC-ratiopharm® 600 mg Trinktabletten

Weiße, oblong Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe, Länge 20 mm.

Die Tabletten können 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 AnwendungDosierung**Kinder unter 2 Jahren:**

Acetylcystein ist kontraindiziert für den Gebrauch bei Kindern unter 2 Jahren.

Soweit nicht anders verordnet, wird für **NAC-ratiopharm® Trinktabletten** folgende Dosierung empfohlen:**NAC-ratiopharm® 200 mg Trinktabletten****Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren:**

2 bis 3-mal täglich 1 Trinktablette (entspr. 400–600 mg Acetylcystein/Tag).

Kinder und Jugendliche von 6–14 Jahren:

2-mal täglich 1 Trinktablette (entspr. 400 mg Acetylcystein/Tag).

Bei Mukoviszidose**Kinder über 6 Jahre:**

3-mal täglich 1 Trinktablette (entspr. 600 mg Acetylcystein/Tag).

NAC-ratiopharm® 600 mg Trinktabletten**Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren:**

2-mal täglich ½ oder 1-mal täglich 1 Trinktablette (entspr. 600 mg Acetylcystein/Tag).

Art der Anwendung

Die Tabletten können nach den Mahlzeiten entweder unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit oder in 1 Glas Trinkwasser aufgelöst eingenommen werden (vorher umrühren).

Die Tabletten können auch gelutscht oder zerkaut werden.

Hinweis:

Die schleimlösende Wirkung von Acetylcystein wird durch Flüssigkeitszufuhr verbessert.

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, möglichst in oraler Darreichungsform, über einen längeren Zeitraum erfolgen, um eine Infektophylaxe zu erreichen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Acetylcystein ist kontraindiziert für den Gebrauch bei Kindern unter 2 Jahren.

NAC-ratiopharm® 600 mg Trinktabletten

sollte wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht angewendet werden bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren. Für diese Altersgruppe stehen andere Darreichungsformen mit geringerer Stärke zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungBei Patienten mit Leber- oder Nierenversagen sollte **NAC-ratiopharm® Trinktabletten** nicht angewendet werden, um eine weitere Zufuhr von stickstoffhaltigen Substanzen zu vermeiden.

Vorsicht in der Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale und bei Patienten mit Ulkusanamnese.

Sehr selten ist über das Auftreten von schweren Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom im zeitlichen 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **NAC-ratiopharm® Trinktabletten** nicht einnehmen.**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Bei kombinierter Anwendung von Acetylcystein mit **Antitussiva** kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, so dass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Berichte über eine Inaktivierung von Antibiotika (Tetracycline, Aminoglycoside, Penicilli-

ne) 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 zweistündigen Abstand zeitversetzt erfolgen. Dies gilt nicht für Cefixim und Loracarbef.**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Für Acetylcystein liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Informationen zur Ausscheidung in die Muttermilch vor. Die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

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

Es sind keine Besonderheiten zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

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)

SOC/ Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	allergische Reaktionen, z. B. Juckreiz, Urtikaria, Exanthem, Rash, Tachykardie, Blutdrucksenkung, Bronchospastik, Angio-ödem
Sehr selten:	anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Tinnitus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten:	Dyspnoe, Bronchospastik (überwiegend bei Patienten mit hyperreaktivem Bronchialsystem bei Asthma bronchiale)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Stomatitis, Bauchschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Fieber

Darüber hinaus wurde sehr selten über das Auftreten von Blutungen im Zusammenhang mit der Gabe von Acetylcystein berichtet, zum Teil im Rahmen von Überempfindlichkeitsreaktionen. Eine Minderung der Blutplättchenaggregation in Gegenwart von Acetylcystein ist durch verschiedene Untersuchungen bestätigt worden. Die klinische Relevanz ist gegenwärtig noch nicht geklärt.

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

Mit oralen Darreichungsformen von Acetylcystein ist bis heute kein Fall einer toxischen Überdosierung beobachtet worden. Freiwillige Probanden wurden über 3 Monate mit einer Dosis von 11,6 g Acetylcystein/Tag behandelt, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Orale Dosen bis zu 500 mg Acetylcystein/kg KG wurden ohne Vergiftungserscheinungen vertragen.

a) Symptome der Intoxikation

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

b) Therapie von Intoxikationen

Gegebenenfalls symptomatisch.

Aus der intravenösen Acetylcystein-Behandlung der Paracetamol-Vergiftung liegen beim Menschen Erfahrungen mit Tagesmaximaldosen von bis zu 30 g Acetylcystein vor. Die i.v.-Gabe von extrem hohen Acetylcystein-Konzentrationen hat insbesondere bei schneller Applikation zu z.T. irreversiblen „anaphylaktoiden“ Reaktionen geführt.

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, wobei die maximale Plasmakonzentration des Metaboliten Cystein im Bereich von etwa 2 µmol/l liegt. 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 Exkretion erfolgt fast ausschließlich in Form inaktiver Metabolite (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.

Pharmakokinetische Untersuchungen mit intravenöser Gabe von Acetylcystein ergaben ein Verteilungsvolumen von 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 min, wobei die Ausscheidung einer 3-phasigen Kinetik folgt (α -, β - und terminale γ -Phase).

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

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität im Tierexperiment ist gering. Zur Behandlung von Überdosierungen siehe Abschnitt 4.9.

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen an verschiedenen Tierarten (Ratte, Hund) mit einer Dauer bis zu einem Jahr zeigten keine pathologischen Veränderungen.

c) 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.

d) Reproduktionstoxizität

Bei Embryotoxizitätsstudien an Kaninchen und Ratten wurden keine Missbildungen festgestellt. Untersuchungen zur Fertilität und 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

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Zellulose
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Saccharin-Natrium
Natriumcycamat
Wasserfreie Zitronensäure (Ph. Eur.)
Zitronenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Siehe Abschnitt 4.5

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

NAC-ratiopharm® 200 mg Trinktabletten
22101.02.00

NAC-ratiopharm® 600 mg Trinktabletten
22101.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
20. März 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 4. Dezember 2002

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt