1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hidonac 200 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 25 ml sterilem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 g Acetylcystein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Natriumedetat (Ph. Eur.) (0,05 g/25 ml), Natriumhydroxid (1,29 g/25 ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hidonac ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Intoxikationen mit

- Paracetamol
- Acrylnitril
- Methacrylnitril
- Methylbromid

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hidonac wird als intravenöse Infusion verabreicht. Dazu wird das Konzentrat vorzugsweise mit 5%iger Glukoselösung mit Elektrolytzusatz verdünnt. Falls eine 5%ige Glukoselösung mit Elektrolytzusatz nicht geeignet ist, kann eine 0,9%ige Natriumchloridlösung verwendet werden.
Die Behandlung besteht aus drei aufeinanderfolgenden intravenösen Infusionen mit unterschiedlichen Dosierungen, die nicht unterbrochen werden sollten. Die Antidot-Behandlung erstreckt sich über einen Zeitraum von 21 Stunden, innerhalb dessen eine Gesamtdosis von 300 mg/kg Körpergewicht verabreicht wird. Die Hälfte der Gesamtdosis (150 mg/kg Körpergewicht) wird als Initialdosis innerhalb der ersten 60 Minuten der Behandlung gegeben.

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Erwachsene
Vor Behandlungsbeginn sollte das Gewicht des Patienten ermittelt werden, um die korrekte Acetylcysteindosis zu ermitteln. Benutzen Sie bitte die nachfolgende Dosierungstabelle für erwachsene Patienten.
Als obere Grenze für die Dosisanpassung werden 110 kg Körpergewicht angesetzt. Bei schwereren Patienten erfolgt keine weitere Dosisanpassung.

Zubereitung der ersten Infusion
Das entsprechende Volumen an Hidonac zu 200 ml Infusionslösung zugeben und über 1 Stunde infundieren.

Zubereitung der zweiten Infusion
Das entsprechende Volumen an Hidonac zu 500 ml Infusionslösung zugeben und über die nächsten 4 Stunden infundieren.

Zubereitung der dritten Infusion
Das entsprechende Volumen an Hidonac zu 1000 ml Infusionslösung zugeben und über 16 Stunden infundieren.

Folgendes Behandlungsschema wird für die Antidot-Behandlung empfohlen:
Für Patienten mit einem Körpergewicht **ab 40 kg**
Die Infusionsvolumina sind auf Patienten mit einem Körpergewicht ab 40 kg abgestimmt, bei leichteren Patienten bzw. Kindern sind die Infusionsvolumina dementsprechend zu verringern (siehe Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche). Es sind die üblichen Anwendungsvorschriften bei intravenöser Glukose-Gabe zu beachten.

Tabelle 1: Dosierungsschema für Erwachsene

Acetylcystein Verordnung für einen Erwachsenen (Hidonac; 200 mg/ml Acetylcystein)		**Bitte kreisen Sie entsprechendes Gewicht, Dosierung und Volumen ein.**	
Schema	Erste Infusion	Zweite Infusion	Dritte Infusion
Infusions-lösung	200 ml einer 5%igen Glukoselösung mit Elektrolytzusatz oder Natriumchloridlösung 0,9 %	500 ml einer 5%igen Glukoselösung mit Elektrolytzusatz oder Natriumchloridlösung 0,9 %	1000 ml einer 5%igen Glukoselösung mit Elektrolytzusatz oder Natriumchloridlösung 0,9 %
Dauer der Infusion	1 Stunde	4 Stunden	16 Stunden
Arzneidosis	150 mg/kg Acetylcystein	50 mg/kg Acetylcystein	100 mg/kg Acetylcystein

Gewicht des Patienten[1]	Volumen der Durchstechflaschen [2]	Infusionsrate	Volumen der Durchstechflaschen [2]	Infusionsrate	Volumen der Durchstechflaschen [2]	Infusionsrate
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 Maximaldosis	83	283	28	132	55	66

[1]Die Dosierungsangaben in der Tabelle beziehen sich auf den jeweiligen Mittelwert der angegebenen Spannbreite des Gewichts. Falls der Patient weniger als 40 kg wiegt, benutzen Sie bitte die Dosierungstabelle für Kinder.
[2]Die Angabe in ml des zu verwendenden Volumens an Hidonac Lösung wurde auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.

Kinder und Jugendliche
Kinder sollten mit den gleichen Dosen und nach dem gleichen Schema behandelt werden wie Erwachsene. Jedoch muss das Gesamtvolumen der zu verabreichenden Infusionslösung an das Alter und das Gewicht angepasst werden, da eine Flüssigkeitsüberladung eine potenzielle Gefahr darstellt.
Die Dosen sollten intravenös und aufeinanderfolgend unter Verwendung einer geeigneten Infusionspumpe verabreicht werden.
Zubereitung und Verabreichung von Infusionen für Kinder

- Wiegen Sie das Kind und ermitteln Sie den korrekten Gewichtsbereich.
- Leiten Sie aus der Tabelle das jeweilige Gesamtvolumen für die Infusion entsprechend des Körpergewichtes des Kindes ab, und fertigen Sie die Lösung anhand der Gebrauchsanweisung an (siehe Tabelle).

Eine vollständige Behandlung mit Hidonac umfasst 3 aufeinanderfolgende intravenöse Infusionen.

Zubereitung der ersten Infusion:
Bereiten Sie eine 50 mg/ml Lösung durch Verdünnung von 10 ml Hidonac (200 mg/ml) mit 30 ml einer 5%igen Glukoselösung mit Elektrolytzusatz oder einer 0,9%igen Natriumchloridlösung zu, um ein Gesamtvolumen von 40 ml zu erhalten.

- Bereiten Sie das passende Gesamtvolumen, bezogen auf das Gewicht des Kindes, zu.
- Die Dosis muss über 1 Stunde verabreicht werden. Die Infusionsrate entnehmen Sie bitte Tabelle 2.

Zubereitung der zweiten Infusion:
Bereiten Sie eine 6,25 mg/ml Lösung durch Verdünnung von 10 ml Hidonac (200 mg/ml) mit 310 ml einer 5%igen Glukoselösung mit Elektrolytzusatz oder einer 0,9%igen Natriumchloridlösung zu, um ein Gesamtvolumen von 320 ml zu erhalten.

- Bereiten Sie das passende Gesamtvolumen, bezogen auf das Gewicht des Kindes, zu.
- Die Dosis muss über 4 Stunden verabreicht werden. Die Infusionsrate entnehmen Sie Tabelle 2.

Zubereitung der dritten Infusion:
Bereiten Sie eine 6,25 mg/ml Lösung durch Verdünnung von 10 ml Hidonac (200 mg/ml) mit 310 ml einer 5%igen Glukoselösung mit Elektrolytzusatz oder einer 0,9%igen Natriumchloridlösung zu, um ein Gesamtvolumen von 320 ml zu erhalten.

- Bereiten Sie das passende Gesamtvolumen, bezogen auf das Gewicht des Kindes, zu.
- Die Dosis muss über 16 Stunden verabreicht werden. Die Infusionsrate entnehmen Sie Tabelle 2.

Beispiel:
Ein 12 kg schweres Kind erhält
1. Infusion: 38 ml zubereitete Infusionslösung, Infusionsgeschwindigkeit 38 ml pro Stunde (Dauer: 1 Stunde)
2. Infusion: 100 ml zubereitete Infusionslösung, Infusionsgeschwindigkeit 25 ml pro Stunde (Dauer: 4 Stunden)
3. Infusion: 208 ml zubereitete Infusionslösung, Infusionsgeschwindigkeit 13 ml pro Stunde (Dauer: 16 Stunden)

Tabelle 2: Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche

Acetylcystein Verordnung für ein Kind (Hidonac; 200 mg/ml Acetylcystein)			**Bitte kreisen Sie entsprechendes Gewicht, Dosierung und Volumen ein.**			
Schema	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	
Infusions-rate	3 ml/kg/h		2 ml/kg/h		1 ml/kg/h	
Gewicht des Patienten[1]	Infusionsrate	Gesamtvolumen der Infusion[2]	Infusionsrate	Gesamtvolumen der Infusion[2]	Infusionsrate	Gesamtvolumen der Infusion[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]Die Dosierungsangaben in der Tabelle beziehen sich auf den jeweiligen Mittelwert der angegebenen Spannbreite bezogen auf das Gewicht. Falls der Patient mehr als 40 kg wiegt, ist die Dosierungstabelle für Erwachsene zu benutzen.
[2]Die Zahlen wurden auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.

Hinweise zur Behandlung einer Paracetamolvergiftung
Entscheidend für einen therapeutischen Erfolg der Antidot-Behandlung bei Paracetamol-Intoxikationen ist die Zeitspanne zwischen der Einnahme einer Überdosis Paracetamol und dem Therapiebeginn.

Acetylcystein muss innerhalb der ersten 10 Stunden nach Paracetamol-Aufnahme gegeben werden. Bei einer Verabreichung von Acetylcystein 15 Stunden nach einer Paracetamol-Überdosierung bleibt die Therapie meistens erfolglos, jedoch ist in der Literatur eine erfolgreiche Behandlung auch 16-24 Stunden nach Paracetamol-Aufnahme noch belegt.

Eine Antidot-Therapie mit Hidonac soll durchgeführt werden, wenn die Paracetamol-Serumspiegel 4 Stunden nach Einnahme die Werte von 200 µg/ml bzw. 15 Stunden nach Einnahme von 30 µg/ml überschreiten. Solange der Grad der Vergiftung noch nicht bekannt ist, wird empfohlen bis zum Vorliegen der Serumspiegel vorsichtshalber eine Antidot-Behandlung einzuleiten.

Hinweise zur Behandlung einer Acrylnitrilvergiftung
Bei leichter inhalativer oder dermaler Vergiftung wird empfohlen, eine Antidot-Therapie entsprechend dem oben angeführten Dosierschema mit 150 mg/kg Körpergewicht einzuleiten. Der Patient soll auch bei Wohlbefinden einige Stunden beobachtet werden und gegebenenfalls entsprechend dem Dosierungsschema weitere Infusionen erhalten.

Bei schwerer inhalativer oder dermaler Vergiftung wird eine Antidot-Therapie entsprechend dem oben angeführten Dosierschema durchgeführt.

Bei oraler Vergiftung wird empfohlen, zunächst eine Therapie mit 4-Dimethylaminophenol (DMAP)
(3-4 mg/kg i.v.) und anschließend (nicht gleichzeitig!) mit Natriumthiosulfat (100 mg/kg langsam i.v.) durchzuführen. Erst danach sollte die Antidot-Therapie mit Hidonac erfolgen.

Hinweise zur Behandlung einer Methacrylnitrilvergiftung
Bei Methacrylnitrilvergiftung soll zunächst eine Therapie mit 4-Dimethylaminophenol (DMAP) (3-4 mg/kg i.v.) und anschließend (nicht gleichzeitig!) mit Natriumthiosulfat (100 mg/kg langsam i.v.) erfolgen. Erst danach wird die Antidot-Therapie mit Hidonac durchgeführt.

Art der Anwendung
Intravenöse Anwendung.
Die Dauer der Behandlung beträgt 21 Stunden.
Eine einmalige Behandlung ist ausreichend.

4.3 Gegenanzeigen

Da es für die Behandlung der Intoxikationen mit Paracetamol, Acrylnitril, Methylbromid und Methacrylnitril keine therapeutischen Alternativen gibt, entfallen die Gegenanzeigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die intravenöse Behandlung mit Acetylcystein sollte langsam und unter strenger ärztlicher Kontrolle erfolgen. Die nach einer intravenösen Infusion von Acetylcystein auftretenden Nebenwirkungen treten häufiger auf, wenn das Arzneimittel zu schnell angewendet oder überdosiert wurde. Daher wird empfohlen, sich genau an die Angaben unter Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ zu halten.

Anaphylaktoide Reaktionen
Überempfindlichkeits- und anaphylaktoide Reaktionen treten insbesondere bei der einleitenden Aufsättigungsdosis von Hidonac auf. Überempfindlichkeits- und anaphylaktoide Reaktionen auf Acetylcystein treten normalerweise zwischen 15 und 60 Minuten

nach Beginn der Infusion auf. In sehr seltenen Fällen war der Ausgang tödlich.
Die Patienten müssen besonders in dieser Phase kontinuierlich überwacht werden, und bei den ersten Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion sollte die Verabreichung von Acetylcystein abgebrochen und symptomatisch behandelt werden. Falls erforderlich, kann die Behandlung mit Acetylcystein 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) mit reduzierter Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden. Wenn die anaphylaktischen Reaktionen unter Kontrolle gebracht worden sind, kann die Infusion mit einer normalen Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/kg über 4 Stunden fortgesetzt werden und mit der 16-stündigen Infusion (100 mg/kg) beendet werden.

Haut- und Schleimhautveränderungen
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. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Asthma bronchiale
Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit Atopie und Asthma in der Anamnese, ein höheres 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.

Flüssigkeit und Elektrolyte
Vorsicht ist geboten bei der Gabe von hohen Dosen von Acetylcystein zur Behandlung von Vergiftungen bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg, da hier das Risiko einer Flüssigkeitsansammlung mit nachfolgender Hyponatriämie, epileptischen Anfällen und Tod besteht. Es wird daher empfohlen, sich strikt an die in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ genannten Angaben zu halten.

Blutgerinnung
Die Gabe hoher Dosen von Acetylcystein zur Behandlung von Vergiftungen kann die Prothrombinzeit verlängern (Verringerung des Prothrombinindex, Erhöhung des INR).

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.

Hinweis
Ein bei Luftzutritt auftretender leichter Geruch nach Schwefelwasserstoff verflüchtigt sich schnell und stellt keine Qualitätsminderung dar.

Dieses Arzneimittel enthält 748 mg Natrium in jeder Durchstechflasche mit 25 ml, entsprechend 37,4 % 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

Acetylcystein/Nitroglycerin
Die gleichzeitige Gabe von Hidonac kann möglicherweise zu einer Verstärkung des vasodilatatorischen Effekts von Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin) und damit zu einer signifikanten Blutdrucksenkung führen.
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 und sich durch möglicherweise auftretende Kopfschmerzen andeuten kann.

Acetylcystein/Antibiotika
Berichte über eine Inaktivierung von Antibiotika (Tetracyclin, Aminoglycoside, 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.
Siehe auch Abschnitt 6.2 „Inkompatibilitäten“

Da Thiolverbindungen mit Naphthochinonen Additionsverbindungen bilden können, besteht theoretisch auch die Möglichkeit, dass es mit Vitamin K zu einer Reaktion kommt. Obwohl nicht nachgewiesen ist, ob dies *in-vivo* eintreten kann, sollte mit der Verabreichung von Vitamin K zur Behandlung einer Hypoprothrombinämie bei Leberversagen einige Stunden nach der Beendigung der Acetylcysteingabe begonnen werden.

Kinder und Jugendliche
Wechselwirkungsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Acetylcystein liegen keine ausreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen mit Hinblick auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe auch 5.3). Vor einer Anwendung in der Schwangerschaft muss eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Acetylcystein in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist abzuwägen, ob die Behandlung mit Hidonac fortgeführt oder ob abgestillt wird. Dabei sollen der Nutzen einer Behandlung mit Hidonac für die Mutter und der Nutzen des Stillens für das Kind gegeneinander abgewogen werden. Im Fall einer Paracetamol-Intoxikation muss das Stillen auf jeden Fall unterbrochen werden.

Fertilität
Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Acetylcystein auf die menschliche Fertilität verfügbar. Tierstudien deuten nicht auf schädliche Auswirkungen in Bezug auf die menschliche Fertilität bei den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 5.3) hin.

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

Hidonac hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Hidonac äußern sich hauptsächlich in Überempfindlichkeits- und anaphylaktoiden Reaktionen. Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz und Atemnot sind die am häufigsten vorkommenden Merkmale solcher Reaktionen.
Schwerwiegendere Ausprägungen von Überempfindlichkeits- und anaphylaktoiden Reaktionen sind in Fällen berichtet worden, in denen die Patienten Angioödeme, Bronchospasmen, Tachykardie und Blutdruckabfall entwickelten. In sehr seltenen Fällen ist über den tödlichen Ausgang einer intravenösen Behandlung mit Acetylcystein zur Therapie der Paracetamolintoxikation berichtet worden.

Von folgenden Nebenwirkungen wurde seit der Markteinführung berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	Unerwünschte Arzneimittel Wirkung – Häufigkeit nicht bekannt (*)
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Angioödem, Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag, Hautrötung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gesichtsödem
Untersuchungen	Blutdrucksenkung, Verlängerung der Prothrombinzeit

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

Beschreibung einzelner, ausgesuchter Nebenwirkungen:

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 hätten verstärkt werden können.

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.

Es kann zu einem Abfall des Prothrombinwertes kommen. Dieser Effekt scheint dosisabhängig zu sein und kann auch durch die lebertoxische Wirkung der Paracetamol-Metaboliten hervorgerufen werden. Die INR sollte vor Beginn und während der Therapie laufend kontrolliert werden und mit der Verabreichung von Vitamin K zur Behandlung einer Hypoprothrombinämie bei Leberversagen sollte einige Stunden nach der Beendigung der Acetylcysteingabe begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Symptome
Es wurde berichtet, dass sich Überdosierungen mit Acetylcystein ähnlich wie anaphylaktoide Reaktionen äußern, die in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) beschrieben sind. Die Ausprägungen können aber schwerwiegender sein.

Behandlung
Die Behandlung einer Überdosierung erfordert eine sofortige Beendigung der Infusionstherapie, eine symptomatische Behandlung und eine Reanimierung. Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt. Acetylcystein ist dialysierbar.

Kinder und Jugendliche
Bei einer Überdosierung bei Kindern treten die gleichen Symptome wie bei Erwachsenen auf. Die Therapie erfolgt wie bei den Erwachsenen beschrieben.

Nach massiver intravenöser Überdosierung von Acetylcystein wurden in der Literatur Fälle von Status Epilepticus, Zerebralödem, anoxischer Enzephalopathie und Tod berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidota, ATC-Code: V03AB23

Wirkung als Antidot bei Paracetamolvergiftung
Bei der Metabolisierung des Paracetamols entsteht in geringem Maße (zu 4 %) der hepatotoxische Metabolit NAPQI (n-acetyl-p-benzo-quinone-imine). Die schädigende Wirkung des Paracetamols nach Einnahme einer Überdosis (7 g-15 g) beruht auf der Überlastung körpereigener Entgiftungs- und Metabolisierungsmechanismen, insbesondere auf der Erschöpfung des Vorrates von Glutathion.

Acetylcystein erwies sich als optimaler Ersatz für mangelndes Cystein zur Neusynthese von Glutathion. Acetylcystein wird von den Hepatozyten umgehend zur Glutathionsynthese genutzt. Damit kann der bei Paracetamol-Intoxikation entstehende hepatotoxische Paracetamolmetabolit entgiftet werden, und ein Angriff auf das Leberparenchym durch diesen Metaboliten bleibt aus.

In der frühen Phase der Paracetamolvergiftung ist die Bereitstellung von L-Cystein zur Neusynthese von Glutathion die Hauptwirkung des Acetylcystein. Patienten profitieren innerhalb der ersten 8 bis 10 Stunden nach der Paracetamol-Überdosierung besonders von der Behandlung.

Wenn mit einer Acetylcystein Behandlung mehr als 8 bis 10 Stunden nach einer Paracetamol Überdosierung begonnen wird, nimmt die leberprotektive Wirkung (gemessen an den Serumindikatoren) beständig ab. Je länger der Zeitraum zwischen der Überdosierung und dem Behandlungsbeginn ist, desto weniger kann einer Hepatotoxizität vorgebeugt werden.

Es hat sich gezeigt, dass Acetylcystein noch wirksam ist, auch wenn mit der Behandlung 12 Stunden nach der Paracetamol-Überdosierung begonnen wird. Zu diesem Zeitpunkt liegt der Hauptanteil des Paracetamols als reaktiver Metabolit vor. Es wird angenommen, dass dann Acetylcystein über die Reduktion der oxidierten Thiolgruppen der Schlüsselenzyme wirkt.

Es gibt Belege, dass der Beginn einer Acetylcysteinbehandlung noch 24 Stunden nach der Überdosierung sinnvoll ist. In diesem späten Stadium der durch Paracetamol hervorgerufenen Lebertoxizität wird der günstige Effekt von Acetylcystein auf seine Fähigkeit, die systemische Hämodynamik und den Sauerstofftransport zu verbessern, zurückgeführt. Der zugrundeliegende Mechanismus muss noch näher untersucht werden.

Neben diesem Hauptmechanismus der Antidotwirkung von Hidonac werden noch weitere Mechanismen für die Antidoteigenschaften verantwortlich gemacht.

Hierzu zählt insbesondere die direkte Wirkung des Acetylcystein auf den reaktiven Paracetamolmetaboliten. Dieser wird durch Acetylcystein teils reduziert, teils gebunden und so entgiftet. Auf diese Weise kommt es zu einem „Spareffekt“ gegenüber Glutathion.

Zusätzlich erhöht Acetylcystein die Verfügbarkeit des aktiven Sulfats, das als limitierende Substanz für einen weiteren wichtigen Entgiftungsweg, die Sulfatkonjugation, angesehen wird.

Darüber hinaus wirkt das deacetylierte Acetylcystein als Enzyminhibitor von Cytochrom P-450, einem Enzym, das zur Bildung des toxischen Metaboliten notwendig ist.

Wirkung als Antidot bei Acrylnitrilvergiftung
Acrylnitril bindet sich nach Inhalation an SH-Gruppen von Proteinen, speziell an die von Enzymen, und wirkt dadurch toxisch.

Die Antidotwirkung von Hidonac beruht auf der Bindung des Acrylnitrils an die SH-Gruppe des Acetylcystein.

Wirkung als Antidot bei Methacrylnitrilvergiftung
Aus Methacrylnitril wird nach Inhalation Blausäure (HCN) freigesetzt, wodurch es zu einer Blausäurevergiftung kommen kann.

Acetylcystein bindet Methacrylnitril über seine SH-Gruppe und verhindert dadurch die Freisetzung von Blausäure.

Wirkung als Antidot bei Methylbromidvergiftung
Methylbromid überträgt nach Inhalation Methyl-(CH3-)Gruppen auf Proteine und Glutathion. Dadurch zerstört Methylbromid Proteinstrukturen. Aus dem methylierten Glutathion wird zusätzlich Methanthiol (CH3-SH) freigesetzt, das für die neurotoxischen Symptome mitverantwortlich gemacht wird.

Acetylcystein fungiert als Akzeptor der Methylgruppe, indem es das Methyl über seine SH-Gruppe bindet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach intravenöser Infusion, unter Verwendung eines 20-Stunden-Modells, erreichen die Plasmaspiegel von Acetylcystein wenige Minuten nach Beginn der Infusion 300-900 mg/l und nehmen dann am Ende der Infusion auf 11-90 mg/l ab.

Verteilung
Acetylcystein tritt in der nicht-metabolisierten (20 %) und der metabolisierten aktiven (80 %) Form auf und wird hauptsächlich in der Leber, den Nieren, der Lunge und im Bronchialsekret gefunden.
Das Verteilungsvolumen erreicht 0,33 bis 0,47 l/kg. Die Proteinbindung beträgt 4 Stunden nach der Gabe etwa 50 % und verringert sich auf 20 % nach 12 Stunden.
Es gibt keine Informationen, ob Acetylcystein die Blut-Hirn-Schranke passiert oder in die Muttermilch übergeht.
Acetylcystein passiert die Placenta.

Biotransformation
Nach oraler Einnahme unterliegt Acetylcystein einer schnellen und umfassenden Metabolisierung in der Darmwand und der Leber. Die entstehende Verbindung, Cystein, wird als aktiver Metabolit betrachtet. Nachfolgend durchlaufen Acetylcystein und Cystein die gleichen Metabolisierungsschritte. Die renale Clearance macht 30 % der Gesamtkörperclearance aus. Die Halbwertszeit des intravenös verabreichten Acetylcystein liegt bei 30 bis 40 Minuten.
Nach oraler Gabe beträgt die terminale Halbwertszeit 6,25 h.

Elimination
Nach einer einmaligen intravenösen Verabreichung von Acetylcystein zeigt die Gesamt-Acetylcystein-Plasmakonzentration eine poly-exponentielle Abnahme mit einer terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 5,6 Stunden. Die renale Plasmaclearance beträgt 0,11 l/h/kg und macht etwa 30 % der Gesamtkörperclearance aus.

Linearität/Nicht-Linearität
Im Dosierungsbereich zwischen 200 bis 3200 mg/m^2 verhalten sich die pharmakokinetischen Parameter AUC und C_{max} für Acetylcystein proportional zur verabreichten Dosis.

Kinder
Die mittlere terminale Halbwertszeit von Acetylcystein beträgt bei Neugeborenen 11 Stunden und ist damit länger als bei Erwachsenen (5,6 Stunden). Informationen zu anderen Altersgruppen liegen nicht vor.

Patienten mit Leberinsuffizienz
In Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, verbunden mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose (Child-Pugh Score 7-13) oder einer primären oder sekundären Leberzirrhose (Child-Pugh Score 5-7), ist die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ um 80 % verlängert und die Elimination im Vergleich zu einer Kontrollgruppe um 30 % verringert.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit Niereninsuffizienz vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, der Toxizität bei wiederholter Gabe, der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und der Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilitätsstudien an trächtigen Kaninchen und Ratten mit hohen Dosen Acetylcystein deuten nicht auf eine verringerte weibliche Fertilität oder eine Schädigung des Fötus hin.
Die orale Behandlung von männlichen Ratten mit Acetylcystein über 15 Wochen mit Dosen, die hinreichend hoch im Vergleich zur empfohlenen Dosis beim Menschen waren, zeigte keine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität oder der allgemeinen Fortpflanzungsfähigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Acetylcysteinhaltige Produkte dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zur Anwendung dieses Arzneimittels sind Glas- oder Kunststoffbehältnisse zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Behältnis nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung:
Nach Anbruch des Behältnisses soll die Lösung schnellstmöglich aufgebraucht werden. Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist 24 Stunden haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung bzw. Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hidonac ist eine sterile, klare, farblose Lösung, eingestellt auf pH 6,5–6,7 in einer Durchstechflasche aus Glas.

Die Verschlusskappe des Arzneimittels ist latexfrei.

Hidonac ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 25 ml und 10 Durchstechflaschen mit je 25 ml erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zambon GmbH
Lietzenburger Straße 99
10707 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

8709.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.03.1988
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.06.2003

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig