SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lysomucil 10%, oplossing
Lysomucil 20%, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ampul (3 ml) Lysomucil 10% bevat 300 mg acetylcysteïne.
1 injectieflacon (25 ml) Lysomucil 20% bevat 5 g acetylcysteïne.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie; verneveloplossing; endotracheopulmonaire instillatie, oplossing; neusdruppels, oplossing; oordruppels, oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

A. Symptomatische behandeling
Lysomucil 10%, oplossing is geïndiceerd als mucolyticum voor de behandeling van acute en chronische respiratoire aandoeningen die gepaard gaan met excessieve mucusproductie bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 2 jaar.

B. Behandeling van paracetamolintoxicatie door parenterale toediening

Lysomucil 10%, oplossing en Lysomucil 20%, oplossing zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, zuigelingen, kinderen jonger dan 1 jaar, kinderen en adolescenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

A. Symptomatische behandeling

Behandeling met aërosol

- Eén ampul van de 10% oplossing per aërosoltoediening, 1 tot 2 maal per dag gedurende 5 tot 10 dagen.

- De dosering, evenals de frequentie van de toedieningen kunnen aanzienlijk worden verhoogd, rekening houdend met de klinische vormen en de therapeutische resultaten en dit zonder strikt onderscheid tussen doses voor kinderen en volwassenen.

- Het is raadzaam niet meer dan 10 ml aan 10% te geven per 4 uur.

Intranasale en auriculaire instillatie

2 tot 3 druppels van de 10% oplossing in elke holte, 2 tot 3 maal per dag.

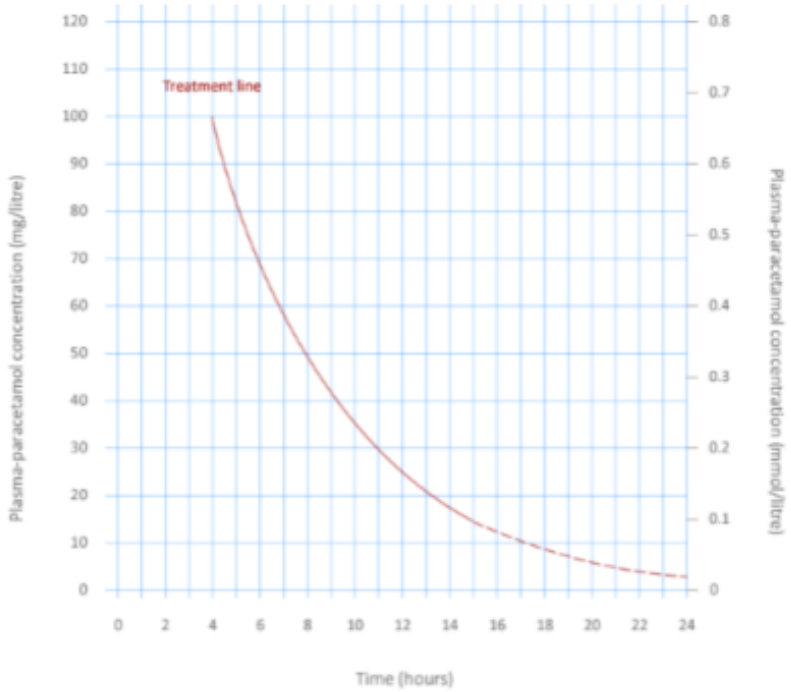
Intratracheobronchiale instillatie

10 tot 20 druppels tot een volledige ampul van de 10% oplossing, 1 tot 2 maal per dag naargelang de behoefte. De toediening dient volgens de ad hoc methode te gebeuren (verblijfsondes, bronchoscopie, enz...).

B. Paracetamol-intoxicaties
Bij een inname van < 150 mg/kg is geen therapie nodig (maar wel voor kinderen < 6 jaar indien de inname > 100 mg/kg voor ≥ 2 dagen).

Er is wel therapie nodig in de volgende gevallen:

- Bij een paracetamol overdosis, ongeacht de plasmaconcentratie van paracetamol in gevallen waar de overdosis gespreid is (ingenomen over een periode van 1 uur of meer) of waar er twijfel bestaat over de tijd van inname van paracetamol (acetylcysteïne therapie moet onmiddellijk worden gestart).
- Bij een paracetamol overdosis met een plasmaconcentratie op of boven de enkele behandelingslijn die de punten van 100 mg/L op 4 uur en 15 mg/L op 15 uur verbindt op de Nomogram, onafhankelijk van de risicofactoren voor hepatotoxiciteit (behandeling met acetylcysteïne moet worden gestart binnen 0-8 uur na paracetamol inname).



Nomogram paracetamol-intoxicatie

Voor de bestrijding van de hepatotoxische effecten van intoxicaties met paracetamol worden hoge doses gebruikt.
Twee methoden werden gevalideerd: via intraveneuze en via orale weg.
De intraveneuze toediening van acetylcysteïne biedt verscheidene voordelen:

- deze is steeds mogelijk, ook in geval van coma of braken;
- deze laat toe actieve kool per os toe te dienen, zonder risico op interferentie met het acetylcysteïne.

De specifieke farmaceutische vorm van acetylcysteïne geformuleerd aan een concentratie van 200 mg/ml (= Lysomucil 20% oplossing) is meer geschikt als antidotum dan de formulering van 100 mg/ml (=Lysomucil 10% oplossing). Maar beiden zijn geïndiceerd voor de behandeling van paracetamolintoxicaties.

De periode tussen de inname van een overdosis paracetamol en de start van de behandeling is essentieel voor het therapeutische succes van de behandeling van paracetamolintoxicaties. De behandeling moet opgestart worden binnen de 0 tot 8 uur na de inname van paracetamol. Het opstarten van de behandeling na 8 uur na inname verhoogt het risico op ernstige leverbeschadiging aanzienlijk.
De toediening van acetylcysteïne 15 uur na een overdosis met paracetamol is als behandeling veelal niet effectief, hoewel er in de literatuur bewijs bestaat over een succesvolle behandeling 16 tot 24 uur na de inname van paracetamol.

Acetylcysteïne moet toegediend worden via intraveneuze infusie, bij voorkeur door gebruik te maken van een 5% glucose oplossing als infusievloeistof. Een fysiologische zoutoplossing van 0,9% mag worden gebruikt indien de 5% glucose oplossing niet geschikt is.
De volledige behandeling met acetylcysteïne omvat 3 opeenvolgende intraveneuze infusies. De dosissen moeten achtereenvolgend worden toegediend zonder een pauze tussen de infusies. De patiënt moet een totale dosis van 300 mg/kg lichaamsgewicht toegediend krijgen over een periode van 21 uur. Een voortgezette behandeling met acetylcysteïne (toegediend met de dosis en snelheid zoals gebruikt bij de derde infusie) kan noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische evaluatie van de individuele patiënt.

Lysomucil 10%, oplossing

Wanneer de formulering aan de lagere concentratie van acetylcysteïne (100 mg/mL) wordt gebruikt, wordt onderstaande behandelingsschema aangeraden.

Voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg:
Ladingsdosis: 150 mg/kg in 200 ml oplossing gedurende 1 uur.
Tweede infusie: 50 mg/kg in 500 ml oplossing gedurende 4 uur.
Derde infusie: 100 mg/kg in 1000 ml oplossing gedurende 16 uur.

Voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 20 kg en < 40 kg:
Ladingsdosis: 150 mg/kg in 100 ml oplossing gedurende 1 uur.
Tweede infusie: 50 mg/kg in 250 ml oplossing gedurende 4 uur.
Derde infusie: 100 mg/kg in 500 ml oplossing gedurende 16 uur.

Voor patiënten met een lichaamsgewicht <20 kg:
Ladingsdosis: 150 mg/kg in 3 ml/kg oplossing gedurende 1 uur.
Tweede infusie: 50 mg/kg in 7 ml/kg oplossing gedurende 4 uur.
Derde infusie: 100 mg/kg in 14 ml/kg oplossing gedurende 16 uur.

Lysomucil 20%, oplossing

Volwassenen

Toediening

- Weeg de patiënt om de correcte gewichtsklasse te bepalen. De dosering moet worden berekend door gebruik te maken van het huidige gewicht van de patiënt. Het gewicht moet geplafondeerd worden op 110 kg wanneer de dosering voor obese patiënten wordt berekend.

- Raadpleeg de doseringstabel voor volwassenen om het gepaste volume acetylcysteïne (ampule volume) te bepalen dat moet worden toegediend aan de infusievloeistof voor elk van de 3 infusieperiodes.

Eerste infusie
Voeg het gepaste volume van acetylcysteïne injectie toe aan 200 ml van de infusievloeistof en infuseer gedurende 1 uur.

Tweede infusie
Voeg het gepaste volume van acetylcysteïne injectie toe aan 500 ml van de infusievloeistof en infuseer gedurende de volgende 4 uur.

Derde infusie
Voeg het gepaste volume van acetylcysteïne injectie toe aan 1 liter van de infusievloeistof en infuseer gedurende de volgende 16 uur.

Doseringstabel voor volwassenen

Volwassen acetylcysteïne dosis (elke flacon = 200 mg/mL acetylcysteïne)						
Regime	**Eerste infusie**		**Tweede infusie**		**Derde infusie**	
Infusievloeistof	200 ml 5 % glucose of 0,9 % natriumchloride		500 ml 5 % glucose of 0,9 % natriumchloride		1000 ml 5 % glucose of 0,9 % natriumchloride	
Infusieduur	1 uur		4 uur		16 uur	
Dosis acetylcysteïne	150 mg/kg acetylcysteïne		50 mg/kg acetylcysteïne		100 mg/kg acetylcysteïne	
Lichaamsgewicht van patiënt[1]	Flacon volume[2]	Infusie-snelheid	Flacon volume	Infusie-snelheid	Flacon volume	Infusie-snelheid
kg	ml	ml/uur	ml	ml/uur	ml	ml/uur
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 (maximale dosis)	83	283	28	132	55	66

[1] De berekeningen van de dosis gebeurde op basis van het gewicht in het midden van elke gewichtsklasse. Als de patiënt minder dan 40 kg weegt, raadpleeg dan de pediatrische doseringstabel
[2] Het flacon volume werd afgerond naar het dichstbijliggende gehele getal

Kinderen

Kinderen moeten met dezelfde dosis en dosisregimes behandeld worden als volwassen. Maar de hoeveelheid intraveneus toegediende vloeistof moet worden aangepast naar leeftijd en gewicht, daar overvulling een potentieel gevaar is.

De dosissen moeten achtereenvolgend worden toegediend door gebruik te maken van een gepaste intraveneuze infusiepomp.

Voorbereiding en toediening van pediatrische infusies

- Weeg het kind om de correcte gewichtsklasse te bepalen
- Lees van de pediatrische doseringstabel af wat het totale infusievolume is dat vereist is voor elke dosering, volgens het gewicht van het kind, en maak de oplossingen volgens onderstaande aanwijzingen.

De volledige behandeling met acetylcysteïne omvat 3 opeenvolgende intraveneuze infusies.

Eerste infusie

- Bereid een 50 mg/ml oplossing door 10 ml van de ampule met acetylcysteïne (200 mg/ml) te verdunnen met 30 ml van een 5% glucose

oplossing of van een 0,9% natriumchloride oplossing zodat een totaal volume van 40 ml wordt bekomen.
- Bereid het gepaste volume voor het gewicht van het kind
- De dosis wordt toegediend via infusie gedurende 1 uur aan de infusiesnelheid die in onderstaande tabel wordt weergegeven.

Tweede infusie

- Bereid een 6,25 mg/ml oplossing door 10 ml van de ampule met acetylcysteïne (200 mg/ml) te verdunnen met 310 ml van een 5% glucose oplossing of van een 0,9% natriumchloride oplossing zodat een totaal volume van 320 ml wordt bekomen.
- Bereid het gepaste volume voor het gewicht van het kind
- De dosis wordt toegediend via infusie gedurende 4 uur aan de infusiesnelheid die in onderstaande tabel wordt weergegeven.

Derde infusie

- Bereid een 6,25 mg/ml oplossing door 10 ml van de ampule met acetylcysteïne (200 mg/ml) te verdunnen met 310 ml van een 5% glucose oplossing of van een 0,9% natriumchloride oplossing zodat een totaal volume van 320 ml wordt bekomen.
- Bereid het gepaste volume voor het gewicht van het kind
- De dosis wordt toegediend via infusie gedurende 16 uur aan de infusiesnelheid die in onderstaande tabel wordt weergegeven.

Bijvoorbeeld, voor een kind dat 12 kg weegt, zou de eerste infusie 38 ml zijn geïnfuseerd aan een snelheid van 38 ml/uur gedurende 1 uur, de tweede infusie zou 100 ml zijn geïnfuseerd aan een snelheid van 25 ml/uur gedurende 4 uur en de derde infusie zou 208 ml zijn geïnfuseerd aan een snelheid van 13 ml/uur gedurende 16 uur.

Pediatrische doseringstabel

Pediatrische acetylcysteïne dosis (elke ampule = 200 mg/mL acetylcysteïne)						
Regime	**Eerste infusie**		**Tweede infusie**		**Derde infusie**	
Infusie	50 mg/ml voor 1 uur		6,25 mg/ml voor 4 uur		6,25 mg/ml voor 16 uur	
Infusiesnelheid	3 ml/kg/u		2 ml/kg/u		1 ml/kg/u	
Lichaamsgewicht van patiënt[1]	Infusie-snelheid	Totaal infusie-volume[2]	Infusie-snelheid	Totaal infusie-volume[2]	Infusie-snelheid	Totaal infusie-volume[2]
kg	ml/uur	ml	ml/uur	ml	ml/uur	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] De berekeningen van de dosis gebeurde op basis van het gewicht in het midden van elke gewichtsklasse. Als de patiënt meer dan 40 kg weegt, raadpleeg dan de doseringstabel voor volwassenen
[2] De getallen werden afgerond naar het dichstbijliggende gehele getal

Wijze van toediening

Bij het openen van de Lysomucil 10% ampul of de Lysomucil 20% injectieflacon komt een zwavelgeur vrij die evenwel geen bezwaar vormt voor de toediening van Lysomucil. Aangezien deze producten gedurende 24 uur stabiel blijven na opening, mag de ampul of de injectieflacon slechts op het ogenblik van het gebruik worden geopend.

A. Aërosoltherapie
De verstuiving van acetylcysteïne moet gebeuren met een aërosolapparaat dat een maximale hoeveelheid partikels met de gewenste grootte (3-20 micron) kan produceren. Een fles met perslucht of een compressor kunnen worden gebruikt.
Het verdunnen van de ampul of de oplossing is niet noodzakelijk, maar wel mogelijk (bv. 1 ampul van de 10% oplossing + 7 ml fysiologische zoutoplossing om een uiteindelijk volume van 10 ml te bekomen).
Voor de toediening van het product, verdient het aanbeveling een uitrusting in glas of plastic te gebruiken. Wanneer apparaten met metalen of rubberen onderdelen worden gebruikt, moeten deze na gebruik met water worden gewassen.
Kleine huishoudelijke apparaten, zoals peervormige verstuifpompjes of handverstuivers mogen niet worden gebruikt.

B. Instillatie

- Acetylcysteïne kan rechtstreeks in de neus of de oren worden aangebracht.
- Bovendien kan acetylcysteïne rechtstreeks in een bepaald segment van het ademhalingsstelsel worden toegediend door inbrengen van een verblijfsonde of een kleine katheter in de trachea. De oplossing wordt toegediend met behulp van een spuit die op de sonde of de katheter wordt vastgemaakt.

C. Parenteraal

- Met een infuus: de oplossing met acetylcysteïne verdunnen hetzij in een fysiologische zout-oplossing, hetzij in een oplossing met 5% glucose of 5% dextrose.

Voor onverenigbaarheden zie de rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties".

- Intraveneuze injectie: langzaam intraveneus of in het aansluitstuk van de perfusie.
- Intramusculair: diepe injectie.

4.3 Contra-indicaties

Symptomatische behandeling

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Toediening via aërosol is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige bronchospasmen.
- Kinderen jonger dan 2 jaar

Behandeling van paracetamolintoxicatie door parenterale toediening
Er zijn geen contra-indicaties voor de behandeling van paracetamolintoxicaties met acetylcysteïne.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een maagzweer of antecedenten, in het bijzonder bij de gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met een gekend irriterend effect op het maagslijmvlies.

Toediening van acetylcysteïne, voornamelijk in het begin van de behandeling, kan de bronchiale secreties vloeibaar maken en hun volume doen toenemen. Indien de patiënt niet doeltreffend kan expectoreren, moeten de luchtwegen vrijgehouden worden door posturale drainage en bronchiale aspiratie.

Bronchiaal astma
Er is enig bewijs dat patiënten met een geschiedenis van atopie en astma een verhoogd risico kunnen hebben op het ontwikkelen van een anafylactoïde reactie
Patiënten met bronchiaal astma moeten tijdens de behandeling van dichtbij worden opgevolgd. Indien een bronchospasme optreedt, moet de inname van acetylcysteïne onmiddellijk stopgezet worden en een geschikte behandeling worden opgestart.

Histamine intolerantie
Acetylcysteïne kan een matige invloed hebben op het histamine metabolisme. Voorzichtigheid is geboden wanneer het geneesmiddel wordt toegediend voor langetermijn behandeling bij patiënten met histamine tolerantie aangezien symptomen van intolerantie zich kunnen voordoen.

Anafylactoïde reacties
Anafylactoïde/overgevoeligheidreacties komen voor bij acetylcysteïne. De patiënt moet daarom nauwgezet geobserveerd worden gedurende de behandeling voor tekenen van een anfylactoïde reactie.
Verdamping van het oplosmiddel leidend tot een verhoogde concentratie van het geneesmiddel kan voorkomen. Verdun de verneveloplossing met geschikte hoeveelheden steriel water voor injectie (bij inhalatie).

Omzichtigheid is geboden bij bejaarde patiënten, bij astmapatiënten en in geval van ernstige respiratoire insufficiëntie.

Lysomucil 10% bevat 43 mg (1,9 mmol) natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per ampul, overeenkomend met 2,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.
Lysomucil 20% bevat 748 mg (32,6 mmol) natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon, overeenkomend met 37,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene en wordt beschouwd als een ‘hoog’ natriumgehalte.
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdieet.

Een lichte zwavelgeur wijst niet op een kwaliteitsvermindering van het product, maar is eigen aan het werkzame bestanddeel.

Enkel bij gebruik als antidotum

Acetylcysteïne dient intraveneus toegediend te worden onder strikt medisch toezicht. Het risico op bijwerkingen na intraveneuze acetylcysteïne perfusie is groter als de medicatie te snel of in een overvloedige hoeveelheid werd toegediend. Daarom is het aanbevolen om de richtlijnen in de rubriek “Dosering” strikt te volgen.

Vloeistof en elektrolyten
Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dosissen als antidotum bij patiënten die minder dan 40 kg wegen, wegens het mogelijke risico op vochtoverbelasting met hyponatriëmie, convulsies en overlijden tot gevolg. Daarom wordt er aanbevolen om de richtlijnen in de paragraaf “Dosering” strikt te volgen.

Coagulatie
Toediening van acetylcysteïne aan antidootdosering zou de protrombinetijd kunnen verhogen (daling van de protrombine index, toename van INR (International Normalized Ratio).

Anafylactoïde reacties
Anafylactoïde/overgevoeligheidsreacties werden gerapporteerd met acetylcysteïne, in het bijzonder met de initiële laaddosis. De patiënt moet gedurende de behandeling nauwkeurig geobserveerd worden voor symptomen van een anafylactoïde reactie. In zeer zeldzame gevallen waren deze reacties fataal.
Anafylactoïde/overgevoeligheidsreacties tegen acetylcysteïne vinden doorgaans plaats 15 tot 60 minuten na start van de infusie. In vele gevallen worden de symptomen verlicht bij het stopzetten van de infusie. Een antihistaminicum moet worden toegediend wanneer nodig, en soms kunnen corticosteroïden vereist zijn.
De meeste anafylactoïde reacties kunnen worden behandeld door de infusie met acetylcysteïne tijdelijk te onderbreken, de gepaste ondersteunende zorg toe te dienen en de behandeling heropstarten aan een lagere infusiesnelheid. Van zodra een anafylactoïde reactie onder controle is kan de infusie normaliter worden heropgestart aan een infusiesnelheid van 50 mg/kg gedurende 4 uur, gevolgd door een finale 16 uur durende infusie (100 mg/kg gedurende 16 uur).

Pediatrische patiënten
Dezelfde bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn van toepassing op kinderen en adolescenten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddel-geneesmiddel interacties
Gelijktijdige toediening van nitroglycerine en acetylcysteïne kan significante hypotensie veroorzaken en de dilatatie van de arteria temporalis verhogen. Indien nitroglycerine en acetylcysteïne gelijktijdig moeten worden toegediend, moeten de patiënten worden opgevolgd voor hypotensie, die ernstig kan zijn, en worden gewaarschuwd dat hoofdpijn kan optreden.

Hoestremmende geneesmiddelen en acetylcysteïne dienen niet samen toegediend te worden, omdat de vermindering van de hoestreflex zou kunnen leiden tot accumulatie van de bronchiale secreties.

Gelijktijdig gebruik van acetylcysteïne en carbamazepine zou kunnen leiden tot subtherapeutische carbamazepine bloedwaarden.

Lysomucil (topisch gebruik) kan gelijktijdig worden toegediend met bronchodilatatoren (isoprenaline, salbutamol, terbutaline, fenoterol, ipratropium, orciprenaline, diprophylline, adrenaline, enz.), met vasoconstrictoren (efedrine, fenylefrine, tuaminoheptaan, enz.) en met andere vaak gebruikte farmaceutische producten (tyloxapol, natriumcromoglicaat, procaïne, solubeol, prednisolon, dexamethason, enz.).

In-vitro studies toonden aan dat acetylcysteïne interfereert met sommige antibiotica of hun werking inhibeert wanneer ze rechtstreeks worden gemengd. Daarom wordt het oplossen van acetylcysteïne formuleringen samen met andere geneesmiddelen niet aanbevolen. Deze antibiotica zijn o.a. tobramycine, netilmicine, piperacilline, natrium-ampicilline, erythromycine lactobionaat, cefsulodine, ceftazidime, imipenem.
In aërosoltherapie wordt de associatie van acetylcysteïne met cefalosporines, met de andere bovengeciteerde antibiotica of met tetracycline afgeraden. Het is raadzaam twee afzonderlijke aërosolbeurten te organiseren.
Voor al de andere, gewoonlijk gebruikte antibiotica stellen er zich geen problemen.
Acetylcysteïne in aërosoltherapie interfereert niet met een orale antibiotica-behandeling.

Door zijn chelerende eigenschappen kan acetylcysteïne de biologische beschikbaarheid van zouten van zware metalen zoals goud- en ijzerzouten en van calciumzouten verlagen. Bij gebrek aan exacte gegevens hieromtrent is het raadzaam de inname van acetylcysteïne en deze zouten te spreiden of een andere toedieningswijze te kiezen.

Actieve kool kan het effect van acetylcysteïne verminderen.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Geneesmiddel-labo interactie
Acetylcysteïne kan de colorimetrische concentratiebepaling van salicylaat beïnvloeden.
Acetylcysteïne kan de urinetest op ketonlichamen beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte klinische gegevens rond het gebruik van acetylcysteïne bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductie-toxiciteit (zie rubriek 5.3).
Als voorzorgmaatregel is het verkieslijk om het gebruik van Lysomucil als mucolyticum tijdens de zwangerschap te vermijden. Vóór gebruik tijdens de zwangerschap dienen de mogelijke risico's te worden afgewogen tegenover de mogelijke baten.

Borstvoeding
Het is niet gekend of acetylcysteïne/metabolieten in moedermelk worden uitgescheiden.
Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.
Rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en met het voordeel van de behandeling voor de vrouw, moet een beslissing worden genomen om ofwel de borstvoeding te onderbreken of om de behandeling met Lysomucil te onderbreken of ervan af te zien.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van acetylcysteïne op de menselijke vruchtbaarheid. Dierstudies wijzen niet op schadelijke effecten met betrekking tot vruchtbaarheid bij de mens bij de aanbevolen doseringen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Lysomucil heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale effecten, overgevoeligheids/anafylactoïde reacties: urticaria, rash, pruritus en dyspneu zijn de meest voorkomende symptomen

Bij gebruik als antidotum:
Meer ernstige overgevoeligheids/anafylactoïde reacties werden gemeld waarbij de patiënt angio-oedeem, bronchospasmen, tachycardie en hypotensie ontwikkelt.
Zeer zeldzame gevallen van fataliteiten met intraveneus acetylcysteïne als antidotum voor paracetamolintoxicatie werden gemeld.

Tabel met bijwerkingen
Het percentage van de gevallen waarbij een bepaald ongewenst effect mogelijk is, is hierna weergegeven: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10000) en niet bekend (kan niet geschat worden op basis van beschikbare gegevens).

Systeem orgaan-klassen	**Bijwerkingen**				
	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (> 1/1000, < 1/100)	**Zelden** (> 1/10000, < 1/1000)	**Zeer zelden** (< 1/10000)	**Niet bekend**
Immuun-systeemaan-doeningen				Overgevoeligheid*	Anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
Zenuwstelsel-aandoeningen				Duizeligheid	
Hart-aandoeningen				Tachycardie	
Ademhaling-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Rhinorree Toegenomen bronchiale secretie	Broncho-spasmen		Dyspneu
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Nausea	Stomatitis	Braken	Diarree	
Huid- en onderhuid - aandoeningen		Urticaria	Rash		Angio-oedeem Flushing Pruritis
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoor-nissen					Gezichts-oedeem
Onderzoeken					Verlengde protrombine- tijd Verlaagde bloeddruk

**Overgevoeligheidsreacties werden hoofdzakelijk na IV gebruik van hoge doses acetylcysteïne als antidoot bij paracetamolintoxicatie beschreven (dit zijn waarschijnlijk pseudo-allergische reacties met als verondersteld mechanisme de vrijgave van histamine). Mogelijke allergische reacties: jeuk, netelroos, rash met roodheid van de huid (erythemateuze rash) en zwelling van het gezicht.*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
In zeer zeldzame gevallen werd het optreden van ernstige huidreacties zoals het Stevens-Johnson syndroom en Lyell's syndroom gerapporteerd, tijdsgerelateerd met de toediening van acetylcysteïne.
In de meeste gevallen kon er minstens één medeverdacht geneesmiddel geïdentificeerd worden. Het wordt daarom aanbevolen om, als er nieuwe veranderingen van de huid of de mucus membranen optreden, onmiddellijk medische hulp te zoeken en de behandeling met acetylcysteïne onmiddellijk stop te zetten.

Een daling van de bloedplaatjesaggregatie in aanwezigheid van acetylcysteïne werd in verschillende studies bevestigd. De klinische betekenis werd nog niet bepaald.

Melding van mogelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-Mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Langs topische weg:
De toxiciteit van acetylcysteïne is gering. Er werd geen enkel geval gemeld van overdosering langs topische weg. Theoretisch kan, wanneer acetylcysteïne lokaal in hoge dosissen wordt toegediend, een aanzienlijke vloeibaarwording van de mucopurulente secreties voorkomen, in het bijzonder bij patiënten met een inadequate hoestreflex of expectoratie.

Langs intraveneuze weg
Symptomen
Er werd gemeld dat overdosering met acetylcysteïne geassocieerd is met symptomen gelijkend op deze van de 'anafylactoïde' reacties zoals beschreven in rubriek 4.8 (Bijwerkingen), maar deze kunnen ernstiger zijn.
Behandeling
Behandeling van overdosering: onmiddellijke stopzetting van het infuus en symptomatische behandeling en reanimatie. Er is geen specifiek antidoot; acetylcysteïne is dialyseerbaar.

Pediatrische populatie
Dezelfde symptomen en behandeling zijn van toepassing op de pediatrische populatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

- mucolyticum, ATC code: R05CB01
- antidota, ATC code: V03AB23

Algemeen werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Acetylcysteïne oefent een mucolytische-fluïdiserende activiteit uit op muceuze en mucopurulente secreties door depolymerisatie van mucoproteïnen en macromoleculen van nucleïnezuren, welke de viscositeit verhogen van het glasachtige en etterende bestanddeel van sputum en andere afscheidingsstoffen. Aanvullende eigenschappen van acetylcysteïne zijn een afname van de geïnduceerde hyperplasie van mucus producerende cellen, een toename van de surfactantproductie door stimulering van de type II-pneumocyten en stimulering van de mucociliaire activiteit, wat leidt tot een verbeterde mucocillaire klaring.
Deze activiteit is gebonden aan de thiolgroep die disulfidebindingen verbreekt en daarom de viscositeit van de secreties vermindert.
Hierdoor vergemakkelijkt acetylcysteïne de evacuatie van viskeuze secreties die het ophoesten bemoeilijken.
Acetylcysteïne heeft ook een rechtstreeks antioxidante werking door de vrije nucleofiele thiolgroep (-SH) die elektrofiele groepen van oxiderende radicalen (vrije zuurstof, superoxyde-anion en het hydroxylradicaal) direct kan binden. Hierdoor beschermt acetylcysteïne het α1-antitripsine, een elastase-inhiberend enzym, tegen de inactivatie door hypochloorzuur (HOCl), een krachtige oxiderende stof die wordt geproduceerd door het enzym myeloperoxidase in geactiveerde fagocyten.

Dankzij zijn moleculaire structuur kan acetylcysteïne bovendien gemakkelijk het celmembraan passeren. In de cel wordt acetylcysteïne gedeacetyleerd en ontstaat L-cysteïne, een aminozuur dat een belangrijke rol speelt bij de synthese van glutathion (GSH). GSH is een zeer reactief tripeptide dat alom aanwezig is in de verschillende weefsels van dierlijke organismen, waar het essentieel is voor het onderhouden van de functionele capaciteit van de cellen alsook de morfologische integriteit. GSH is het belangrijkste intracellulaire verdedigingsmechanisme tegen oxiderende radicalen, zowel exogene als endogene, en tegen verscheidene cytotoxische stoffen, met inbegrip van paracetamol. Paracetamol oefent een cytotoxische werking uit door toenemende depletie van GSH. Dankzij het onderhouden van adequate GSH-reserves is acetylcysteïne een specifiek tegengif bij paracetamolintoxicatie.
Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten bij gebruik als antidotum
Acetylcysteïne reduceert de hepatische toxiciteit van NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinoneïmine), de zeer reactieve metaboliet die gevormd wordt na inname van een hoge dosis paracetamol, door middel van de volgende mechanismes:

- Acetylcysteïne is een precursor voor de glutathionsynthese en zorgt op deze manier voor een voldoende hoge cellulaire glutathionconcentratie om NAPQI te inactiveren. Dit wordt gezien als het belangrijkste mechanisme waarop acetylcysteïne werkt in de vroege stadia van paracetamolintoxicatie, met een voordeel dat hoofdzakelijk wordt waargenomen bij patiënten die behandeld worden binnen de 68 uur na de overdosis.
- Wanneer de behandeling met acetylcysteïne wordt aangevangen meer dan 6 tot 8 uur na paracetamol overdosis, neemt de werkzaamheid in het voorkomen van hepatotoxiciteit (gebaseerd op serum indicators) progressief af met verdere verlenging van het overdosis-behandelingsinterval (de tijd tussen paracetamol overdosis en de aanvang van de behandeling).
- Het is aangetoond dat acetylcysteïne nog steeds werkzaam is wanneer de infusie wordt opgestart tot wel 12 uur na de inname van paracetamol, wanneer het merendeel van het angalgeticum reeds gemetaboliseerd is tot zijn reactieve metaboliet. In dit stadium wordt verwacht dat acetylcysteïne zijn werking uitvoert door het reduceren van de oxiderende thiolgroepen in belangrijke enzymes.

Er zijn nu aanwijzingen dat het nog steeds voordelig kan zijn wanneer het tot wel 24 uur na overdosering wordt toegediend. In dit late stadium van de paracetamol hepatotoxiciteit kunnen de voordelige effecten van acetylcysteïne te danken zijn aan het vermogen om systematische hemodynamiek en zuurstoftransport te verbeteren, hoewel het mechanisme hiervoor nog niet vastgesteld is.

Toxiciteit van paracetamol
Bij een therapeutische dosis wordt paracetamol uitgebreid geconjugeerd met sulfaat en glucuronzuur terwijl een kleine fractie door het cytochroom P450 systeem wordt gemetaboliseerd tot een reactieve metaboliet - het N-acetyl-p-benzoquinoneïmine of NAPQI. Deze metaboliet wordt dan geconjugeerd, hetzij met cysteïne, hetzij met glutathion, met vorming van het mercapto-urinezuur dat met de urine wordt uitgescheiden. De toxische metaboliet wordt door het glutathion geneutraliseerd, maar bij hoge doses paracetamol treedt verzadiging van het conjugatiesysteem op. Dit leidt tot levernecrose tengevolge van de covalente binding van de toxische metaboliet met de hepatocellulaire macromoleculen.
Meer dan 8 g paracetamol in één keer ingenomen door een volwassene is een toxische dosis, d.w.z. dat er een risico bestaat op levernecrose.
Voor kinderen bedraagt deze toxische dosis 150 mg/kg lichaamsgewicht. Bij chronisch alcoholisme of bij medicatie die de leverenzymen induceert (zoals anti-epileptica) of bij bestaande leverinsufficiëntie, kan de toxiciteitsdrempel verlaagd zijn. De plasmaconcentratie van paracetamol geeft een betere indicatie van de ernst van de intoxicatie. De dosage moet minstens 4 uur na de inname van paracetamol gebeuren en het resultaat dient in het nomogram van Rumack-Matthew overgenomen te worden.
Ter informatie: voor een dosage 4 uur na de paracetamol-inname,
- plasmaconcentratie ≤ 120 µg/ml: geen risico op levernecrose
- plasmaconcentratie > 120 en ≤ 200 µg/ml: mogelijk risico op levernecrose
- plasmaconcentratie > 200 µg/ml: groot risico op levernecrose.
Belangrijke opmerking: het nomogram is niet bruikbaar in geval paracetamol in meerdere malen werd ingenomen of wanneer het ogenblik van de inname onbekend is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Orale toediening
Bij de mens wordt acetylcysteïne volledig geabsorbeerd na orale toediening. Omwille van het metabolisme van de darmwand en het *first-pass* effect is de biologische beschikbaarheid van acetylcysteïne dat oraal wordt ingenomen zeer laag (ongeveer 10%). Er werden geen verschillen gerapporteerd voor de verschillende farmaceutische vormen. Bij patiënten met diverse respiratoire of cardiale aandoeningen werd de maximale plasmaconcentratie bereikt tussen één en drie uur na de toediening en blijven de niveaus hoog gedurende een periode van 24 uur.

Intraveneuze toediening als antidotum
Met een IV-doseringsprotocol met een oplaaddosis van 150 mg/kg gedurende 15 minuten, gevolgd door 50 mg/kg in 4 uur en 100 mg/kg gedurende de volgende 16 uur, bereiken de plasmaconcentraties na de initiële oplaaddosis ongeveer 500 mg/L (300-900 mg/L). Daarna nemen de plasmaconcentraties snel af en een steady-state concentratie van 35 mg/L (10-90 mg/L) wordt bereikt in ongeveer 12 uur.

Distributie
Acetylcysteïne wordt in het organisme zowel in niet-gemetaboliseerde vorm (20%) als in gemetaboliseerde (actieve) vorm (80%) verdeeld, vooral naar de lever, de nieren, de longen en de bronchiale secreties.
Het distributievolume van acetylcysteïne varieert van 0,33 tot 0,47 l/kg. Proteïnebinding is ongeveer 50% vier uur na de dosis en neemt af tot 20% na 12 uur.
Er is geen informatie beschikbaar over of acetylcysteïne de bloedhersenbarrière passeert en of het wordt uitgescheiden in de moedermelk.
Acetylcysteïne gaat over in de placenta.
Toegediende acetylcysteïne is aanwezig in het plasma in de gereduceerde of geoxideerde toestand en is ofwel vrij (± 20%) of gebonden (± 80%) aan plasmaeiwitten of aan andere thiolen en SH-groepen om gemengde disulfiden te vormen. .

Biotransformatie
Acetylcysteïne ondergaat snelle en uitgebreide metabolisatie in de darmwand en lever na orale toediening. Het resulterende molecule, cysteïne, wordt beschouwd als actieve metaboliet. Na deze transformatie ondergaan acetylcysteïne en cysteïne dezelfde metabolische route.

Eliminatie
De renale klaring maakt 30% uit van de totale lichaamsklaring. Na orale toediening bedraagt de terminale halfwaardetijd van acetylcysteïne 6,25 uur.
Na een enkele intraveneuze dosis van acetylcysteïne, vertoont de plasmaconcentratie van acetylcysteïne een poli-exponentiële afname met een terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 5,6 uur. De renale klaring werd vastgesteld op 0,11 liter/u/kg en het omvat 30% van de totale lichaamsklaring.

Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van acetylcysteïne is proportioneel met de toegediende dosis in het dosisbereik tussen 200-3200 mg/m^2 voor de AUC en C_{max}.

Pediatrische patiënten
De gemiddelde terminale halfwaardetijd van acetylcysteïne is langer in neonaten (11 uur) dan in volwassenen (5,6 uur).
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de andere leeftijdsgroepen.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, geassocieerd met alcoholische cirrose (Child-Pugh score van 7-13) of primaire of secundaire billaire cirrose (Child-Pugh score van 5-7), is de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) toegenomen met 80% waartegenover de eliminatie is afgenomen met 30% tegenover de controlegroep.

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische data duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van de conventionele studies op gebied van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit.
Er werden geen studies uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel van acetylcysteïne.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lysomucil 10%: dinatriumedetaat, natriumhydroxide (tot pH 6,5), water voor injectie tot 3 ml.
Lysomucil 20%: dinatriumedetaat, natriumhydroxide (tot pH 6,5), water voor injectie tot 25 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheden

Glazen of plastieken containers moeten worden gebruikt voor de toediening van het geneesmiddel.
Acetylcysteïnebevattende producten mogen niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Lysomucil 10%: 5 jaar.
Lysomucil 20%: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelingen bij bewaren

Lysomucil 10% oplossing:	Bewaren ter bescherming tegen licht.
Lysomucil 20% oplossing:	Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C). Bewaren ter bescherming tegen licht.

De aanwezigheid van een zwavelgeur bij het openen van de verpakking van Lysomucil is geen teken van ontaarding van het product maar is een kenmerk van het actieve bestanddeel.
Zie de vervaldatum op de verpakking.
De vervaldatum is op de verpakking na de afkorting EXP aangegeven. De twee eerste cijfers geven de maand (laatste dag) en de vier laatste cijfers het jaar van de uiterste houdbaarheidstermijn aan.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lysomucil 10% oplossing: doos met 20 ampullen in bruin glas van 3 ml.
Lysomucil 20% oplossing: doos met 1 injectieflacon in kleurloos glas van 25 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zambon N.V.
Burgemeester E. Demunterlaan 3

1090 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lysomucil 10% oplossing: BE027894
Lysomucil 20% oplossing: BE027885

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning voor beide producten: 24/07/1968.
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning voor beide producten: 17/09/2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2024