**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lysomucil 600 mg bruistabletten
Lysomucil 600 mg granulaat voor drank
Lysomucil 600 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzaam bestanddeel is acetylcysteïne. Eén bruistablet, één zakje met granulaat voor drank of één tablet bevat 600 mg acetylcysteïne.

Lysomucil 600 mg bruistabletten bevat per bruistablet 20,0 mg aspartaam en natriumbicarbonaat (bevat ongeveer 157 mg natrium). Het citroenaroma bevat glucose.
Lysomucil 600 mg granulaat voor drank bevat per zakje 75,0 mg aspartaam en 2025 mg sorbitol. Het sinaasappelaroma bevat glucose en lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistabletten
Granulaat voor drank (zakjes)
Tabletten

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

A. Chronische bronchitis

In geval van chronische bronchitis (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease) gekenmerkt door chronisch hoesten, slijmvorming en geleidelijk toenemende kortademigheid en veroorzaakt door chronische ontsteking van de luchtwegen en oxidatieve stress - met behoud van een minimale longfunctie, +/- 50% van de normale waarde – is een behandeling op lange termijn met acetylcysteïne geïndiceerd om het risico op en de ernst van de exacerbaties te verminderen.

B. Mucoviscidose

In geval van mucoviscidose kan een orale behandeling wegens haar grotere soepelheid een behandeling met aërosol aanvullen.

C. Acute aandoeningen van de luchtwegen

Voorgesteld als symptomatische behandeling voor het fluïdiseren van muceuze en mucopurulente secreties bij aandoeningen van de bovenste en onderste luchtwegen.

D. Behandeling van acute paracetamolintoxicatie

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

A. Chronische bronchitis
Vanaf 7 jaar: 600 mg per dag in 1 inname: 1 zakje, 1 bruistablet of 1 tablet Lysomucil 600 mg per dag.

B. Mucoviscidose
Vanaf 6 jaar: 1 zakje, 1 bruistablet of 1 tablet Lysomucil 600 mg per dag.

De behandelingsperioden kunnen van enkele weken, meerdere maanden tot levenslang gaan en kunnen onderbroken worden door perioden zonder behandeling, waarvan de duur afhankelijk is van de algemene toestand van de patiënt.

C. Behandeling van acute aandoeningen van de luchtwegen
Vanaf 7 jaar: 1 zakje, 1 bruistablet of 1 tablet Lysomucil 600 mg per dag.

D. Behandeling van een acute paracetamolintoxicatie langs orale weg
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 voorkeur wordt gegeven aan een intraveneuze behandeling. Voor een orale behandeling geniet het gebruik van Lysomucil 600 mg granulaat voor drank de voorkeur, wegens afwezigheid van natriumzouten in de formule. In afwezigheid ervan, kunnen de Lysomucil 600 mg bruistabletten ook als antidotum bij overdosering met paracetamol gebruikt worden. De Lysomucil 600 mg tabletten zijn door de vorm niet geschikt voor onmiddellijk gebruik bij de behandeling van een paracetamolintoxicatie.

De orale therapie kan ook als vervolgbehandeling gegeven worden na een eerste intraveneuze ladingsdosis met acetylcysteïne.

Voor de orale behandeling komen coöperatieve patiënten, waarbij niet verwacht wordt dat ze het bewustzijn zullen verliezen, in aanmerking.

- De patiënt doen braken of een maagspoeling uitvoeren indien de inname recent is.
- Geen actieve medicinale kool toedienen; dit kan de doeltreffendheid van de per os toediening van acetylcysteïne verminderen.
- Indien uit de anamnese blijkt dat de eventueel ingenomen dosis hoger ligt dan 8 g (volwassene) of 150 mg/kg (kind) of indien er risico bestaat op een reeds bestaande leveraandoening (chronisch alcoholisme of geneesmiddelen die leverenzymen induceren) moet onmiddellijk de behandeling met acetylcysteïne gestart worden zonder op de resultaten van de analyse te wachten (zie posologie hieronder).
- Een dosage van paracetamol minstens 4 uur na inname uitvoeren. Indien de plasmaconcentratie binnen een drempel ligt waar geen risico is op leveraantasting, mag de behandeling met acetylcysteïne gestopt worden.
- Posologie van acetylcysteïne per os:

  De startdosis: 140 mg/kg lichaamsgewicht.
  Onderhoudsdosis: 70 mg/kg lichaamsgewicht om de 4 uur toedienen, 17 dosissen in totaal.
  Indien de patiënt braakt binnen het uur na een toediening van acetylcysteïne moet deze dosis herhaald worden.

Opgelet: Bij hevig braken zal de voorkeur gegeven worden aan intraveneuze toediening van acetylcysteïne (startdosering: 150 mg/kg in 250 ml glucose 5%, toe te dienen in 60 minuten).

- Noot: de behandeling wordt best uitgevoerd binnen 10 uur na de intoxicatie, in combinatie met de volgende therapeutische maatregelen: controle van de plasmaconcentratie van paracetamol, maagspoeling, bestrijding van de acidose, behoud van het water-elektrolytenevenwicht, toediening van vitamine K of vers plasma, correctie van de hyperglykemie.

Acetylcysteïne vermindert het gevaar voor leverbeschadiging wanneer het binnen de 10 uur na de inname van een toxische dosis paracetamol wordt toegediend. Recente studies hebben aangetoond dat in geval van laattijdige toediening (vanaf 16 uur na de intoxicatie) er nog een mogelijk

beschermend effect bestaat. Ook in geval van zware intoxicaties, met fulminante levernecrose, kan het laattijdig toedienen van acetylcysteïne de mortaliteit doen dalen.
Zie ook onder rubriek 5.1.

Wijze van toediening

1. ALGEMEEN

Bruistabletten, zakjes (granulaat voor drank):
De vereiste hoeveelheid in een half glas water of een andere niet-alcoholische drank (bvb. fruitsap) oplossen. Op die manier verkrijgt men een bereiding met een aangename smaak die als dusdanig kan worden ingenomen. Gedeeltelijk gebruikte zakjes mogen tot een volgende inname worden bewaard (het is raadzaam de andere helft binnen de 24 uur te gebruiken). Oplossingen moeten evenwel onmiddellijk worden gebruikt.

De eventuele aanwezigheid van een zwavelgeur bij het openen van de verpakking wijst niet op ontaarding van het product maar is kenmerkend voor het actieve bestanddeel.

Tabletten:
De tablet inslikken met een half glas water. Er mag niet gekauwd worden op de tablet.

2. GEBRUIKSAANWIJZING BIJ PARACETAMOLINTOXICATIE
(Lysomucil 600 mg, granulaat voor drank (zakjes))

De dosis kan oraal of via een neus-maag of neus-dunne darm (plastiek) sonde worden toegediend.
De dosis dient opgelost te worden in een voldoende hoeveelheid water d.w.z. tenminste 10 ml water per zakje met een maximale hoeveelheid van 300 ml.

startdosis: 140 mg/kg

| lichaamsgewicht (kg) -> | 12 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dosis acetylcysteïne (g) | 1,68 | 2,8 | 5,6 | 8,4 | 11,2 | 14 |
| = aantal zakjes Lysomucil 600 mg | 3 | 5 | 9 | 14 | 19 | 23 |

onderhoudsdosis: 70 mg/kg (om de 4 uur, 17 dosissen in totaal)

| lichaamsgewicht (kg) -> | 12 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dosis acetylcysteïne (g) | 0,84 | 1,4 | 2,8 | 4,2 | 5,6 | 7 |
| = aantal zakjes Lysomucil 600 mg | 1,5 | 2,5 | 5 | 7 | 9 | 12 |

Er is geen interactie met voedsel gemeld; er is geen aantoonbaar verschil tussen de toediening van het product voor of na de maaltijd.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Niet gebruiken bij kinderen onder 2 jaar.

Er zijn geen contra-indicaties voor de behandeling van een paracetamol overdosering met acetylcysteïne.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mucolytica kunnen respiratoire obstructie uitlokken bij kinderen jonger dan 2 jaar. Als gevolg van de fysiologische karakteristieken van de luchtwegen in deze leeftijdsgroep, kan het vermogen om te expectoreren beperkt zijn. Daarom mogen mucolytica niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Patiënten met bronchiaal astma moeten tijdens de behandeling van dichtbij worden opgevolgd. Indien een bronchospasme optreedt, moet de inname van acetylcysteïne onmiddelijk stopgezet worden en een geschikte behandeling worden opgestart.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een maagzweer of antecedenten, bij risico op maagdarmbloedingen (anamnese van ulcus pepticum, oesofagale varices), in het bijzonder bij de gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met een gekend irriterend effect op het maagslijmvlies. De geneesmiddelenbewaking, dierproeven en de ruime ervaring met acetylcysteïne wijzen echter niet op een verhoogd risico op irritatie van het maagslijmvlies door acetylcysteïne aan een dosering tot 600 mg/dag.

Acetylcysteïne kan de intensiteit van braken versterken.

De toediening van acetylcystëine, 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.

Acetylcysteïne zou in beperkte mate een invloed op het histaminemetabolisme kunnen uitoefenen, daarom dient men voorzichtig te zijn bij toediening van het product voor langdurige behandeling bij patiënten met histamine-intolerantie, aangezien symptomen van intolerantie kunnen optreden (hoofdpijn, vasomotorische rhinitis, jeuk).

Allergische symptomen met inbegrip van algemene urticaria werden gerapporteerd; de toediening onderbreken indien de symptomen medisch niet onder controle gehouden kunnen worden.

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

De bruistabletten bevatten natriumzouten. Een bruistablet met 600 mg acetylcysteïne bevat ongeveer 157 mg (5,9 mEq) natrium per dosis, overeenkomend met 7,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten op een zoutarm dieet, zoals patiënten met hartdecompensatie en arteriële hypertensie.

De bruistabletten bevatten glucose. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De zakjes met granulaat voor drank en de bruistabletten bevatten respectievelijk 75 mg en 20 mg aspartaam, een zoetmiddel dat niet mag worden toegediend aan patiënten met fenylketonurie.

De zakjes met granulaat voor drank bevatten sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

De zakjes met granulaat voor drank bevatten glucose. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De zakjes met granulaat voor drank bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

<u>Bijzondere voorzorgen bij behandeling van paracetamolintoxicatie</u>
Gebruik van Lysomucil 600 mg granulaat voor drank geniet de voorkeur, wegens afwezigheid van natriumzouten in de formule.
Wanneer men niet over acetylcysteïne onder de vorm van een ampul of granulaat beschikt, kunnen de Lysomucil 600 mg bruistabletten gebruikt worden, rekening houdend met de zoutaanvoer. Deze tabletten mogen niet gebruik worden bij patiënten met een nier- en/of en hartinsufficiëntie. De Lysomucil 600 mg tabletten zijn door de vorm niet geschikt voor onmiddellijk gebruik bij de behandeling van een paracetamolintoxicatie.
Bij bewustzijnsproblemen gedurende de uren die volgen na de inname van paracetamol moet men eerder denken aan de gelijktijdige inname van andere producten.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*Geneesmiddel-geneesmiddel interacties*

Actieve kool kan het effect van acetylcysteïne verminderen.

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

*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. Oraal toegediend acetylcysteïne interfereert niet, wat betreft biobeschikheid-baarheid, met amoxycilline, erythromycine, doxycycline, bacampicilline, thiamfenicol en amoxycilline in associatie met clavulaanzuur. De associatie met andere antibiotica is niet gedocumenteerd. Niettegenstaande is het raadzaam om, wanneer inname van antibiotica of andere orale geneesmiddelen noodzakelijk is, dit twee uur vóór of na de inname van acetylcysteïne te doen of te kiezen voor een verschillende toedieningsweg. Dit heeft geen betrekking tot Loracarbef.

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

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 toedieningsweg te kiezen.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

*Geneesmiddel-labo wijzigingen*
Acetylcysteïne kan de colorimetrische gehaltebepaling 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 tijdens de zwangerschap te vermijden. Vóór gebruik tijdens de zwangerschap dienen de mogelijke risico's te worden afgewogen tegenover de mogelijke voordelen.

Borstvoeding
Het is niet gekend of acetylcysteïne/metabolieten in moedermelk worden uitgescheiden.
Risico voor 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 niet op te starten.

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 geassocieerd met de orale toediening van acetylcysteïne zijn van gastro-intestinale aard.
Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische shock, anafylactische/ anafylactoïde reactie, bronchospasme, angio-oedeem, rash en pruritis werden minder frequent gerapporteerd.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm
In onderstaande tabel worden de bijwerkingen opgelijst volgens systeem orgaanklasse en frequentie (zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)).
Binnen elke frequentie groepering worden de bijwerkingen opgelijst in volgorde van afnemende ernst.

| **Systeemorgaan klasse** | **Bijwerkingen** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | **Zelden** (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | **Zeer zelden** (< 1/10.000) | **Niet bekend** |
| Immuunsysteem-aandoeningen | Overgevoeligheid | | Anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reactie | |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Hoofdpijn | | | |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Tinnitus | | Vertigo | |
| Hartaandoeningen | Tachycardie | | | |
| Bloedvat-aandoeningen | | | Hemorragie | |
| Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | Bronchospasmen, dyspneu | | |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | Braken, diarree, stomatitis, abdominale pijn, nausea | Dyspepsie | | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | Urticaria, rash, angio-oedeem, pruritis | | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen | Pyrexie | | | Gezichtsoedeem |
| Onderzoeken | Verlaagde bloeddruk | | | |

Beschrijving van zeldzame 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, onmiddelijk medische hulp te zoeken en de behandeling met acetylcysteïne onmiddelijk stop te zetten.

Een daling van de bloedplaatjesaggregatie in de 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:

### 4.9 Overdosering

Gezonde vrijwilligers kregen 11,2 g acetylcysteïne per dag toegediend gedurende drie maanden zonder het voorkomen van ernstige bijwerkingen. Orale dosissen van acetylcysteïne tot 500 mg per kg lichaamsgewicht werden getolereerd zonder enig symptoom van vergiftiging.

Symptomen
Overdosering kan leiden tot gastro-intestinale symptomen zoals nausea, braken en diarree.

Behandeling
Er bestaat geen specifiek antidotum voor acetylcysteïne en de behandeling is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: mucolyticum, ATC-code: R05CB01

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 daardoor 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 $\alpha$1-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 that 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.

De antioxiderende werking van acetylcysteïne werd als mogelijke verklaring geopperd voor de resultaten die worden beschreven in de studie van Stav *et al.* In deze studie werd acetylcysteïne 1200 mg per dag gedurende zes weken vergeleken met placebo bij 24 patiënten met COPD. Uit de resultaten blijkt dat acetylcysteïne een significante verbetering gaf van de inspiratoire capaciteit en van de geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC), waarschijnlijk dankzij een reductie in air trapping.

Het gebruik van acetylcysteïne 600 mg 3x per dag (oraal of aërosol) in combinatie met prednison en azathioprine werd geëvalueerd gedurende één jaar bij patiënten met idiopatische longfibrose in de IFIGENIA studie. In deze studie gaf acetylcysteïne een behoud van de vitale capaciteit en de diffusiecapaciteit voor koolmonoxide. In de studie van Tomioka *et al.* werd gedurende 12 maanden acetylcysteïne vergeleken met bromhexinehydrochloride als controlegroep in de behandeling van idiopathische longfibrose. Acetylcysteïne vertraagde de progressie van de aandoening zoals bleek uit de inspanningsdesaturatie, een hogeresolutie-CT en serum-KL-6, maar gaf geen invloed op de longfunctie en kwaliteit van leven.
In twee studies werd de behandeling met acetylcysteïne geëvalueerd bij patiënten met mucoviscidose. In beide studies werd acetylcysteïne toegediend in een zeer hoge dosering (tot 3000 mg per dag gedurende 4 weken), zonder significante toxiciteit. De antioxiderende werking van acetylcysteïne ging gepaard met een uitgesproken verlaging van de elastase-activiteit in het sputum, de sterkste predictor van de longfunctie bij patiënten met mucoviscidose. Bijkomend verminderde acetylcysteïne het aantal neutrofielen in de inflammatie van de luchtwegen alsook het aantal neutrofielen die actief elastase uitscheiden.

Een vroegtijdige behandeling met acetylcysteïne voorkomt hepatotoxiciteit, renaal falen en de eventuele dood uitgelokt door een paracetamolintoxicatie. Het werkingsmechanisme hierbij is nog niet volledig opgehelderd. Acetylcysteïne kan de glutathionconcentratie, die verlaagd werd door de reactieve metaboliet van paracetamol, op peil houden of herstellen. Door het genereren van cysteïne en glutathion bevordert acetylcysteïne de uitscheiding van de toxische paracetamolmetabolieten, die eerst met cysteïne en glutathion geconjugeerd worden. Acetylcysteïne zou verder als sulfaatbron fungeren die met paracetamol conjugeert en zo excretie mogelijk maakt.

*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
Bij de mens wordt acetylcysteïne na orale toediening geheel geresorbeerd. Omwille van het metabolisme in de darmwand en het first-pass effect is de biologische beschikbaarheid van oraal ingenomen acetylcysteïne zeer laag (ongeveer 10%). Een verschil voor de verschillende vormen werd niet opgemerkt. In patiënten met verscheidene respiratoire of cardiale ziektes werd de maximale plasmaconcentratie bereikt na 2 tot 3 uur na de toediening en blijft de concentratie hoog gedurende een periode van 24 uur. De maximale plasmaconcentratie die bereikt wordt na orale toediening van acetylcysteïne is 2,6 mg/L.

Distributie
Acetylcysteïne wordt 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.
Acetylcysteïne wordt in het organisme in drie vormen aangetroffen: een vrije fractie (22%), een fractie aan eiwitten gebonden via labiele disulfidebruggen (16-22%) en een fractie aan eiwitten gebonden als aminozuur (58-64%).
De bindingsgraad aan plasma-eiwitten bedraagt bij ratten 82% en bij honden 97%. Bij de mens bestaan hierover geen gegevens.
Tot drie uur na orale inname van 600 mg is het glutathiongehalte in het broncho-alveolaire lavagevocht significant verhoogd. Dit bewijst dat deze dosis een relevante biologische wijziging veroorzaakt.
Het distributievolume van acetylcysteïne varieert tussen 0.33 tot 0.47 L/kg. Proteïnebinding is ongeveer 50% gedurende 4 uur na toediening van de dosis en neemt af tot 20% na 12 uur.

Biotransformatie
Acetylcysteïne wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd in de darmwand en in de lever na orale toediening.
Acetylcysteïne wordt door esterasen in de darm (na orale toediening) en de lever tot anorganisch sulfaat, cysteïne, cystine en diacetylcysteïne gemetaboliseerd. Cysteïne wordt beschouwd als een actieve metaboliet.

Eliminatie
Metabolieten worden hoofdzakelijk met de urine geëlimineerd. De renale klaring is verantwoordelijk voor ongeveer 30% van de totale lichaamsklaring. Minder dan 1% van de initiële dosis wordt onveranderd uitgescheiden.
Na orale toediening bedraagt de gemiddelde halveringstijd ($t_{1/2}$) van totaal acetylcysteïne 6.25 uur (4.59-10.6 uur).
De overeenkomstige halveringstijd van de distributiefase bedraagt gemiddeld 0.12 uur en van de eliminatiefase 60 min.
Omwille van een belangrijk first-pass effect kan de eliminatie halveringstijd tot 80% toenemen in geval van ernstige leverinsufficiëntie.

Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van acetylcysteïne ligt evenredig met de toegediende dosis in het dosisbereik tussen 200-3200 mg/m² voor AUC en $C_{max}$.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.
Er werden geen studies uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel van acetylcysteïne.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lysomucil 600 mg bruistabletten:
Natriumbicarbonaat, citroenzuur, aspartaam, citroenaroma (bevat glucose).

**Lysomucil 600 mg granulaat voor drank:**
**Aspartaam, sinaasappelaroma (bevat glucose en lactose), sorbitol (E420).**

Lysomucil 600 mg tabletten:
Microkristallijne cellulose, crospovidone, magnesiumstearaat, anhydrisch colloïdaal silica, hypromellose.

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Lysomucil 600 mg bruistabletten of granulaat voor drank, eenmaal opgelost, mogen niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

## 6.3 Houdbaarheid

Lysomucil 600 mg bruistabletten : 3 jaar.
Lysomucil 600 mg granulaat voor drank : 3 jaar.
Lysomucil 600 mg tabletten : 3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Lysomucil 600 mg granulaat voor drank: bewaren beneden 30°C.
Lysomucil 600 mg bruistabletten en tabletten: voor deze geneesmiddelen zijn er geen bijzondere bewaarcondities.

De aanwezigheid van een zwavelgeur bij het openen van de verpakking is geen teken van ontaarding van het product maar is een kenmerk van het actieve bestanddeel.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lysomucil 600 mg bruistabletten:
Doos met 8, 14, 30, 60 of 90 bruistabletten in blisterverpakking.

Lysomucil 600 mg granulaat voor drank:
Doos met 8, 14, 30, 60 of 90 zakjes.

Lysomucil 600 mg tabletten:
Doos met 10, 20, 30, 60 of 90 tabletten in blisterverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

# 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zambon N.V.
Avenue Bourgmestre E. Demunterlaan 3
1090 Brussel

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

Lysomucil 600 mg bruistabletten : BE 150202
Lysomucil 600 mg granulaat voor drank : BE 196262
Lysomucil 600 mg tabletten : BE 279422

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Lysomucil 600 mg bruistabletten : 20/02/1990
Lysomucil 600 mg granulaat voor drank : 5/10/1998
Lysomucil 600 mg tabletten : 2/01/2006

Datum van laatste verlenging: 17/09/2007

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2025