

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

Fluïdiseren van mucoëuze en mucopurulente secreties bij aandoeningen van de bovenste en onderste luchtwegen (bv. acute en chronische bronchitis, bronchuscatarre, atelectasie, broncho-pneumonie, enz. ...).

B. Behandeling van paracetamolintoxicatie door parenterale toediening

Lysomucil is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, zuigelingen, kinderen jonger dan 1 jaar, kinderen en adolescenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met aërosol

- Eén ampul van de 10% oplossing of 1,5 ml van de 20% 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% of 5 ml aan 20% 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 of 5 tot 10 druppels van de 20% oplossing, 1 tot 2 maal per dag naargelang de behoefte. De toediening dient volgens de ad hoc methode te gebeuren (verblijfsondes, bronchoscopie, enz...).

Voor toediening in andere caviteiten bedraagt de gemiddelde dosis een halve tot een volledige ampul van de 10% oplossing of 0,75 tot 1,5 ml van de 20% oplossing per instillatie.

Intensieve zorgen

Voor intraveneus gebruik (trage injectie of perfusie) wordt de 10% of de 20% oplossing verdund met 10 tot 20 ml van een fysiologische zoutoplossing of een oplossing van 5% glucose. De gebruikte doses kunnen variëren van 3 ampullen van de 10% oplossing of 4,5 ml van de 20% oplossing per dag, tot de doses die gebruikt worden bij paracetamolintoxicaties, dat wil zeggen 300 mg/kg/24 uur.

Acetylcysteïne kan ook intramusculair worden toegediend in een dosis van 1 ampul van de 10% oplossing of 1,5 ml van de 20% oplossing tweemaal per dag (kinderen < 2 jaar: een halve ampul van de 10% oplossing of 0,75 ml van de 20% oplossing per dag).

Paracetamol-intoxicaties

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.

→ Behandeling gedurende 21 uur:

In 3 fasen:

- Ladingsdosis: 150 mg/kg in 250 ml van een 5% glucose-oplossing, gedurende 60 minuten.
- Vervolgens 50 mg/kg in 500 ml van een 5% glucose-oplossing, gedurende 4 uur.
- Vervolgens 100 mg/kg in 1000 ml van een 5% glucose-oplossing, gedurende 16 uur.

→ Behandeling gedurende 48 uur:

In geval van een bijzonder ernstige intoxicatie of indien de inname van paracetamol meer dan 10 uur geleden is, kan acetylcysteïne toegediend worden gedurende 48 uur, volgens het volgende schema:

- Ladingsdosis: 140 mg/kg in een 5% glucose-oplossing, gedurende 1 uur.
- Dan 70 mg/kg om de 4 uur, waarbij iedere dosis wordt toegediend via een perfusie van 1 uur.

De vermelde dosissen in beide therapeutische schema's zijn geldig voor volwassenen zowel als voor kinderen, maar het volume van de via infuus toegediende oplossing moet proportioneel verminderd worden. De finale acetylcysteïne-concentratie schommelt bij voorkeur rond de 3%.

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 laatijdige 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 laatijdig toedienen van acetylcysteïne de mortaliteit doen dalen.

Zie ook onder punt 5.1.

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 catheter in de trachea. De oplossing wordt toegediend met behulp van een spuit die op de sonde of de catheter wordt vastgemaakt.

C. Parenteraal

- Met een infuus: de oplossing met acetylcysteïne verdunnen hetzij in een fysiologische zoutoplossing, 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

- 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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.

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.

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.

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.

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

Anafylactoïde reacties met inbegrip van een fataliteit werden gerapporteerd, doorgaans 30 tot 60 minuten na start van de behandeling. Monitoring wordt aanbevolen; de toediening onderbreken indien de symptomen medisch niet onder controle gehouden kunnen worden (bij IV).

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 per ampul; Lysomucil 20% bevat 748 mg natrium (32,6 mmol) per flacon. 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 bronchodilatoren (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.

Acetylcysteïne kan de colorimetrische concentratiebepaling van salicylaat beïnvloeden.

Acetylcysteïne kan de urinetest op ketonlichamen beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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).

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 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.

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

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

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

	Bijwerkingen
--	---------------------

Systeem orgaan- klassen	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($> 1/1000$, < 1/100)	Zelden ($> 1/10000$, < 1/1000)	Zeer zelden ($< 1/10000$)	Niet gekend
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- plaatsstoornissen					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.*

In zeer zeldzame gevallen werd het optreden van ernstige huidreacties zoals het Stevens-Johnson syndroom en Lyell's syndroom gerapporteerd, tijdsgelateerd 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
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@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

De symptomen van overdosering zijn vergelijkbaar met, maar ernstiger dan de symptomen gezien in geval van bijwerkingen.

Behandeling van overdosering: onmiddellijke stopzetting van het infuus en symptomatische behandeling en reanimatie. Er is geen specifiek antidoot; acetylcysteïne is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: mucolyticum, ATC code: R05CB01

Werkingsmechanisme

Acetylcysteïne oefent een fluïdiserende activiteit uit op muceuze en mucopurulente secreties door depolymerisatie van mucoproteïnen en macromoleculen van nucleïne-zuren.

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.

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.

Farmacodynamische effecten

Als reducerend cysteïnerivaat met een vrije thiolgroep herstelt acetylcysteïne, door de aanvoer van cysteïne, de concentratie van glutathion.

Als anti-oxyderende substantie kan acetylcysteïne de vrije radicalen van bepaalde moleculen (radicalen: vrij zuurstof, superoxyde-anion en het hydroxylradicaal) binden.

Door deze eigenschappen, precursor van glutathion en antioxydant, wordt acetylcysteïne gebruikt als alternatief substraat dat de conjugatie van het toxische metaboliet van paracetamol bevordert.

Door deze zelfde eigenschappen, precursor van glutathion en antioxydans, verhoogt acetylcysteïne de anti-elastase-activiteit van het alfa-1-antitrypsine. Ook de mucociliaire klaring wordt verhoogd.

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 $\mu\text{g/ml}$: geen risico op levernecrose
- plasmaconcentratie > 120 en ≤ 200 $\mu\text{g/ml}$: mogelijk risico op levernecrose
- plasmaconcentratie > 200 $\mu\text{g/ml}$: 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

Distributie

Kinetische studies bij de mens hebben aangetoond dat acetylcysteïne na intraveneuze toediening snel wordt verdeeld. Na intraveneuze toediening van 200 mg worden maximale serumconcentraties van 192 microM/ml bereikt.

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.

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.

Biotransformatie en eliminatie

Acetylcysteïne wordt door esterasen in de darm (na orale toediening) en de lever tot anorganisch sulfaat, cystine en diacetylcysteïne gemetaboliseerd. Metabolieten worden hoofdzakelijk met de urine geëlimineerd. Minder dan 1% van de initiële dosis wordt onveranderd uitgescheiden.

Na éénmalige intraveneuze toediening van acetylcysteïne bedraagt de gemiddelde halveringstijd ($t_{1/2}$) 5.58 uur (4.10-9.50 uur).

De overeenkomstige halveringstijd van de distributiefase bedraagt gemiddeld 0.12 uur en van de eliminatiefase 60 min.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteitsstudies bij verschillende diersoorten (rat, hond) die tot één jaar duurden, toonden geen enkele pathologische verandering. Acetylcysteïne vertoonde geen genotoxisch potentieel in *in vitro* en *in vivo* testen. Er werden geen studies uitgevoerd naar het tumorigeen potentieel van acetylcysteïne. Er werden geen malformaties vastgesteld in embryotoxiciteitsstudies bij konijnen en ratten. Studies omtrent vruchtbaarheid en perinatale en postnatale toxiciteit toonden geen effect.

Acetylcysteïne gaat over in de placenta bij ratten en werd gedetecteerd in het vruchtwater. Na orale toediening is de concentratie van metaboliet L-cysteïne in placenta en foetus tot 8 uur lang hoger dan de plasmaconcentratie van de moeder.

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

Geen gegevens beschikbaar.

6.3 Houdbaarheid

Lysomucil 10%: 5 jaar.

Lysomucil 20%: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen 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 ontarding 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.
Avenue Bourgmestre E. Demunter 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: 07/2020