SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lysomucil Junior 200 mg granulaat voor drank
Lysomucil 200 mg bruistabletten
Lysomucil Pastille 200 mg zuigtabletten
Lysomucil Junior 2% siroop
Lysomucil 4% siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzaam bestanddeel is acetylcysteïne.
Eén zakje met granulaat voor drank; 1 bruistablet; 1 zuigtablet; 5 ml van de 4% siroop en 10 ml van de 2% siroop bevatten 200 mg acetylcysteïne.

Hulpstoffen met bekend effect:
De zakjes granulaat voor drank, de zuigtabletten en de 4% siroop bevatten, respectievelijk 675 mg, 221 mg, 1,26 g/15 ml sorbitol (E420).
De bruistabletten, de zuigtabletten en de 2% en 4% siroop bevatten natrium 157mg, 98,2 mg, 82 mg/10 ml, 98,31 mg/15 ml, respectievelijk.
De 2% en 4% siroop bevatten respectievelijk 10 mg/10 ml en 27 mg/15 ml methyl-parahydroxybenzoaat (E218). De 4% siroop bevat 3 mg/15 ml propyl-parahydroxybenzoaat (E216).
De 2% en 4% siroop bevatten respectievelijk 19,8 mg/10 ml en 168 mg/15 ml propyleenglycol (als deel van het aroma).
De 2% siroop bevat 4 mg/10 ml alcohol (ethanol) als deel van het aroma.
De zakjes granulaat voor drank, de bruistabletten en de zuigtabletten bevatten, respectievelijk 25 mg, 20 mg, en 20 mg aspartaam.
De zakjes met granulaat voor drank bevatten 10 mg lactose (als deel van het aroma).
De zakjes met granulaat voor drank, de bruistabletten en de zuigtabletten bevatten respectievelijk 90 mg, 70 mg, en 15 mg glucose (als deel van het aroma).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor drank
Bruistabletten
Capsules, hard
Zuigtabletten
Siroop

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

A. Chronische Bronchitis
In geval van chronische bronchitis (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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

A. Chronische bronchitis:

Volwassenen en kinderen ouder dan 7 jaar: 600 mg per dag in 1 tot 3 innamen, bvb.:
- 1 zakje, 1 capsule, hard, 1 bruistablet of 1 zuigtablet van 200 mg, driemaal per dag.
- 5 ml Lysomucil 4% siroop, driemaal per dag of 15 ml in 1 inname.
- (kinderen:) 10 ml Lysomucil Junior 2% siroop, driemaal per dag of 30 ml in 1 inname.

Van 2 tot 7 jaar: 400 mg (120 tot 600 mg) per dag in 2 tot 3 innamen, bvb.:
- 1 zakje, 1 capsule, hard; 1 bruistablet of 1 zuigtablet van 200 mg, tweemaal per dag.
- 10 ml Lysomucil 2% siroop, tweemaal per dag.

B. Mucoviscidose:

Van 2 tot 6 jaar: 120 tot 600 mg per dag, bvb.:
- 100 mg (een half zakje van 200 mg), driemaal per dag.
- 5 ml Lysomucil Junior 2% siroop, driemaal per dag.

Volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar: 600 mg per dag, bvb.:
- 200 mg (1 zakje, 1 capsule, hard; 1 bruistablet of 1 zuigtablet), driemaal per dag.
- (kinderen:) 10 ml Lysomucil Junior 2% siroop, driemaal per dag.
- 5 ml Lysomucil 4% siroop, driemaal per dag.

Als algemene regel dient de posologie te worden aangepast op grond van de verkregen resultaten en de toestand van de patiënt. De behandelingsperioden kunnen van enkele weken tot enkele maanden 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:

Volwassenen en kinderen ouder dan 7 jaar: 400 tot 600 mg per dag in 1 tot 3 innamen bvb.:
- 1 zakje, 1 capsule, hard; 1 bruistablet of 1 zuigtablet van 200 mg, twee- tot driemaal per dag.
- 5 ml Lysomucil 4% siroop, twee- tot driemaal per dag.
- (kinderen:) 10 ml Lysomucil Junior 2% siroop, twee- tot driemaal per dag.

Van 2 tot 7 jaar: 400 mg (120 tot 600 mg) per dag in 2 tot 3 innamen, bvb.:
- 1 zakje, 1 capsule, hard; 1 bruistablet of 1 zuigtablet van 200 mg, tweemaal per dag.
- 10 ml Lysomucil Junior 2% siroop, tweemaal per dag.

Wijze van toediening

Capsules, hard:
Met een half glas water inslikken.

Granulaat voor drank en bruistabletten:
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.
Bij kleine kinderen kan de verkregen oplossing met een lepel worden toegediend of in de zuigfles worden gemengd.

Zuigtabletten:
De tabletten niet als dusdanig inslikken maar laten smelten in de mond.

Siroop:
De dosis in het doseermaatje gieten en onmiddellijk innemen. Het maatje heeft een aanduiding van 2,5 ml, 5 ml en 10 ml (Lysomucil Junior 2%) of van 5 ml en 15 ml (Lysomucil 4%). Bij kleine kinderen kan de oplossing toegediend worden via de zuigfles, toegevoegd aan de aangepaste drank.

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.

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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mucolytica kunnen een 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).

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.

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 kan de intensiteit van braken versterken.

De 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.

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 zakjes met granulaat voor drank evenals de bruistabletten en de zuigtabletten bevatten aspartaam. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Het kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

De bruistabletten, de capsules, de zuigtabletten en de 2% en 4% siroop bevatten natriumzouten.
Een bruistablet met 200 mg acetylcysteïne bevat ongeveer 157 mg (6,82 mEq) natrium per dosis, overeenkomend met 7,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. De maximum dagelijkse dosis van dit product bevat een equivalent van 24% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium. De bruistabletten worden beschouwd als 'hoog' in natriumgehalte. Hiermee moet rekening gehouden worden vooral bij zij op een natriumarm dieet.

Een zuigtablet bevat ongeveer 26,9 mg (1,16 mEq) natrium, overeenkomend met 1,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Lysomucil Junior 2% siroop bevat 38,21 mg (1,66 mEq) natrium per 10 ml, overeenkomend met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Lysomucil 4% siroop bevat ongeveer 98,3 mg (4,28 mEq) natrium per 15 ml siroop, overeenkomend met 4,9 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijks 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 zakjes met granulaat voor drank, de zuigtabletten en de 4% siroop bevatten sorbitol (E420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

De zakjes met granulaat voor drank, de bruistabletten en de zuigtabletten bevatten glucose (als deel van het aroma). 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.

Lysomucil Junior 2% siroop en Lysomucil 4% siroop bevatten parahydroxybenzoaten (E216 en E218). Kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Lysomucil Junior 2% siroop bevat 15 mg natriumbenzoaat per 10 ml overeenkomend met 1,5 mg/ml.

Lysomucil Junior 2% siroop bevat 19,8 mg propyleenglycol per 10 ml overeenkomend met 1,98 mg/ml.
Lysomucil 4% siroop bevat 168 mg propyleenglycol per 15 ml overeenkomend met 11,2 mg/ml.

Lysomucil Junior 2% siroop bevat 4,00 mg alcohol (ethanol) per 10 ml (0,04% w/v). De hoeveelheid per dosis in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddel-geneesmiddel interacties

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.

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.

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 biobeschikbaarheid, 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 op 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 populatie
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 de 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 of een verwaarloosbare 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 reacties, 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-klassen	**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 reactie, 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 wordt het voorkomen van ernstige huidreacties zoals het Stevens-Johnson syndroom en het syndroom van Lyell 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 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 vermoedelijke 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

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, die 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 visceuze 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 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 verdedigings-mechanisme 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.

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 200-3.200 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, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er werden geen studies uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel van acetylcysteïne

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lysomucil Junior 200 mg granulaat voor drank: aspartaam (E951), sinaasappelaroma (bevat glucose en lactose), sorbitol (E420).

Lysomucil 200 mg bruistabletten: natriumwaterstofcarbonaat, citroenzuur, citroenaroma (bevat glucose), aspartaam (E951).

Lysomucil Pastille 200 mg zuigtabletten: citroenzuur, sorbitol (E420), mannitol (E421), macrogol 6000, crospovidone, natriumwaterstofcarbonaat, citroenaroma (bevat glucose), mandarijnaroma (bevat glucose), aspartaam (E951), magnesiumstearaat, Avicel CE-15.

Lysomucil Junior 2% siroop: methylparahydroxybenzoaat (E218), natriumbenzoaat (E211), dinatrium-edetaat, natriumcarboxymethylcellulose, natriumsaccharinaat, natriumcylamaat, sucralose, frambozen-aroma (bevat propyleenglycol en ethanol), natriumhydroxide, gezuiverd water.

Lysomucil 4% siroop: methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), dinatriumedetaat, natriumcarboxymethylcellulose, natriumsaccharinaat, grenadine-aroma (bevat propyleenglycol), aardbei-aroma (bevat propyleenglycol), sorbitol 70% (E420), natriumhydroxide, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Lysomucil Junior 200 mg granulaat voor drank	:	3 jaar.
Lysomucil 200 mg bruistabletten	:	3 jaar.
Lysomucil Pastille 200 mg zuigtabletten	:	3 jaar.
Lysomucil Junior 2% siroop en Lysomucil 4% siroop	:	2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Granulaat voor drank: bewaren beneden 30°C.
Bruistabletten; capsules, hard; siroop; zuigtabletten: voor deze geneesmiddelen zijn er geen bijzondere bewaarcondities.

Na de eerste opening is de fles met de siroop (Lysomucil Junior 2% en Lysomucil 4%) nog 15 dagen houdbaar.

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 Junior 200 mg granulaat voor drank:
Doos met 20 of 30 zakjes.

Lysomucil 200 mg bruistabletten:
Doos met 30 bruistabletten in blisterverpakking.

Lysomucil Pastille 200 mg zuigtabletten:
Doos met 20, 30, 60 of 90 zuigtabletten in blisterverpakking.

Lysomucil Junior 2% siroop:
Bruine glazen fles met 75 ml, 100 ml, 150 ml of 200 ml siroop.

Lysomucil 4% siroop:
Amberkleurige glazen fles met 200 ml Lysomucil 4% siroop.
De flessen zijn afgesloten met een kindveilige dop.
De uiteindelijke verpakking bevat ook een plastic maatbekertje met aanduidingen bij 5 ml en 15 ml.

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 Junior 200 mg granulaat voor drank	:	BE161384
Lysomucil 200 mg bruistabletten	:	BE125081
Lysomucil Pastille 200 mg zuigtabletten	:	BE225251

Lysomucil Junior 2% siroop	:	BE220525
Lysomucil 4% siroop	:	BE260933

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Lysomucil Junior 200 mg granulaat voor drank	:	04/1993
Lysomucil 200 mg bruistabletten	:	11/1983
Lysomucil Pastille 200 mg zuigtabletten	:	07/2001
Lysomucil Junior 2% siroop	:	01/2001
Lysomucil 4% siroop	:	03/2004

Datum van laatste verlenging: : 17/09/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / DATUM VAN GOEDKEURING

Datum van herziening: 06/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 10/2026