RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lysomucil Junior 200 mg granulés pour solution buvable
Lysomucil 200 mg comprimés effervescents
Lysomucil Pastille 200 mg comprimés à sucer
Lysomucil Junior 2% sirop
Lysomucil 4% sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acétylcystéine.
Un sachet de granulés pour solution buvable, 1 comprimé effervescent, 1 comprimé à sucer, 5 ml du sirop à 4% ou 10 ml du sirop à 2% contiennent 200 mg d'acétylcystéine.

Excipients à effet notoire:
Les sachets de granulés pour solution buvable, les comprimés à sucer et le sirop à 4% contiennent, respectivement, 675 mg, 221 mg, 1,26 g/15 ml du sorbitol (E420).
Les comprimés effervescents, les comprimés à sucer et le sirop à 2% et 4% contiennent, respectivement, 157 mg, 98,2 mg, 82 mg/10 ml, 98,31 mg/15 ml, des sels de sodium.
Les sirops à 2% et 4% contiennent, respectivement, 10 mg/10 ml et 27 mg/15 ml des methyl-parahydroxybenzoate (E218). Le sirop à 4% contient 3 mg/15 ml de propyl-parahydroxybenzoate (E216).
Les sirops à 2% et 4% contiennent, respectivement, 19,8 mg/10 ml et 168 mg/15 ml du propylène glycol (dans le cadre de l'arôme).
Le sirop à 2% contient 4 mg/10 ml de l'alcool (éthanol) dans le cadre de l'arôme.
Les sachets de granulés pour solutions buvable, les comprimés effervescents et les comprimés à sucer contiennent, respectivement, 25 mg, 20 mg, et 20 mg de l'aspartame.
Les sachets de granulés pour solutions buvable contiennent 10 mg de lactose (dans le cadre de l'arôme).
Les sachets de granulés pour solutions buvable, les comprimés effervescents et les comprimés à sucer contiennent, respectivement, 90 mg, 70 mg, et 15 mg de glucose (dans le cadre de l'arôme).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable
Comprimés effervescents
Gélules
Comprimés à sucer
Sirop

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

A. Bronchite chronique
En cas de bronchite chronique (avec maintien d'une fonction pulmonaire minimale; ± 50 % de la fonction normale), un traitement à long terme avec l'acétylcystéine est indiqué pour diminuer le risque et la gravité des exacerbations.

B. Mucoviscidose
En cas de mucoviscidose, un traitement oral peut compléter le traitement par aérosol en raison de sa plus grande souplesse.

C. Affections aiguës des voies respiratoires
Proposé comme traitement symptomatique destiné à fluidifier les sécrétions muqueuses et mucopurulentes lors d'affections des voies respiratoires supérieures et inférieures.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

A. Bronchite chronique

Adultes et enfants de plus de 7 ans: 600 mg par jour, en 1 à 3 prises p.ex.:
- 1 sachet, 1 gélule, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé à sucer de 200 mg, 3 fois par jour.
- 5 ml de Lysomucil 4% sirop, 3 fois par jour ou 15 ml en 1 prise.
- (enfants :) 10 ml de Lysomucil Junior 2% sirop, 3 fois par jour ou 30 ml en une prise.

De 2 à 7 ans: 400 mg (120 à 600 mg) par jour en 2 ou 3 prises, p. ex.:
- 1 sachet, 1gélule, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé à sucer à 200 mg, 2 fois par jour.
- 10 ml de Lysomucil Junior 2% sirop, deux fois par jour.

B. Mucoviscidose

De 2 à 6 ans: 120 à 600 mg par jour, p.ex.:
- 100 mg (1/2 sachet de 200 mg), 3 fois par jour.
- 5 ml de Lysomucil Junior 2% sirop, 3 fois par jour.

Adultes et enfants de plus de 6 ans: 600 mg par jour, p.ex.:
- 200 mg (1 sachet, 1 gélule, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé à sucer), 3 fois par jour.
- (enfants:) 10 ml de Lysomucil Junior 2% sirop, 3 fois par jour.
- 5 ml de Lysomucil 4% sirop, trois fois par jour.

En règle générale, la posologie doit être adaptée en fonction des résultats obtenus et de l'état du patient. Les périodes de traitement peuvent aller de quelques semaines à quelques mois et peuvent être interrompues par des périodes sans traitement, dont la durée dépend de l'état général du patient.

C. Traitement d'affections aiguës des voies respiratoires

Adultes et enfants de plus de 7 ans: 400 à 600 mg par jour en 1 à 3 prises, p.ex.:
- 1 sachet, 1 gélule, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé à sucer de 200 mg, 2 à 3 fois par jour.
- 5 ml de Lysomucil 4% sirop, 2 à 3 fois par jour.
- (enfants:) 10 ml de Lysomucil Junior 2% sirop, 2 à 3 fois par jour.

De 2 à 7 ans: 400 mg (120 à 600 mg) par jour en 2 ou 3 prises p.ex.:
- 1 sachet, 1 gélule, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé à sucer à 200 mg, 2 fois par jour.
- 10 ml de Lysomucil Junior 2% sirop, 2 fois par jour.

Mode d'administration

Gélules:
Avaler avec un demi-verre d'eau.

Granulés pour solution buvable et comprimés effervescents:
Dissoudre la quantité nécessaire dans un demi-verre d'eau ou une autre boisson non-alcoolisée (p.ex. jus de fruits). On obtient ainsi une préparation d'un goût agréable qui peut être prise telle quelle. Les sachets qui sont déjà utilisés partiellement peuvent être conservés jusqu'à la prochaine prise (il est recommandé d'utiliser l'autre partie endéans les 24 heures). Le produit une fois dissous doit être utilisé immédiatement. Chez les petits enfants, la solution obtenue peut être administrée au moyen d'une cuiller ou mélangée au biberon.

Comprimés à sucer:
Ne pas avaler les comprimés tels quels mais les faire fondre dans la bouche.

Sirop:
Verser la dose dans le doseur et avaler immédiatement. Le doseur est gradué à 2,5 ml, 5 ml et 10 ml (Lysomucil Junior 2%) ou 5 ml et 15 ml (Lysomucil 4%). Chez les petits enfants la solution peut être administrée dans le biberon, ajoutée à une boisson adaptée.

La présence éventuelle d'une odeur de soufre à l'ouverture n'indique pas une altération du produit mais est propre à la substance active.

Aucune interaction avec des aliments n'a été rapportée ; aucune différence n'a été établie entre l'administration du produit avant ou après le repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 2 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mucolytiques peuvent provoquer une obstruction des voies respiratoires chez les enfants de moins de 2 ans. De ce fait, et vu les caractéristiques physiologiques des voies respiratoires dans ce groupe d'âge, la capacité d'expectorer peut être limitée. Les mucolytiques ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de 2 ans (voir rubrique 4.3 contre-indications).

La prudence est recommandée chez les patients présentant un ulcère ou ayant des antécédents gastro-duodénal, au risque de saignement gastro-intestinaux (antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, varices oesophagienne), en particulier en cas de co-administration d'autres médicaments ayant un effet irritant connu sur la muqueuse gastrique. La pharmacovigilance, les expériences sur les animaux et la grande expérience avec l'acétylcystéine ne démontrent toutefois pas un risque élevé d'irritation de la muqueuse gastrique par l'acétylcystéine jusqu'à une dose de 600 mg/jour.

Les patients souffrant d'asthme bronchique doivent être étroitement suivis pendant le traitement. En cas de survenue d'un bronchospasme, la prise d'acétylcystéine doit immédiatement être interrompue et un traitement adéquat initié.

L'acétylcystéine peut augmenter l'intensité des vomissements.

L'administration d'acétylcystéine, surtout en début de traitement, peut fluidifier les sécrétions bronchiques et augmenter leur volume. Si le patient ne peut pas expectorer correctement, les voies respiratoires doivent être maintenues libres par un drainage postural et par aspiration bronchique.

Etant donné que l'acétylcystéine affecte, dans une mesure limitée, le métabolisme de l'histamine, il faut être prudent lors de l'administration du produit dans le traitement à long terme chez des patients intolérants à l'histamine, vu que des symptômes d'intolérance peuvent surgir (maux de tête, rhinite vasomotrice, démangeaisons).

Des symptômes allergiques ont été rapportés, y compris de l'urticaire généralisé; il faut interrompre l'administration si les symptômes médicaux ne peuvent pas être maintenus sous contrôle.

Une légère odeur de soufre ne signifie pas une baisse de qualité du produit, mais est liée à la substance active.

Les sachets de granulés pour solution buvable ainsi que les comprimés effervescents et les comprimés à sucer contiennent de l'aspartame. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Les comprimés effervescent, les gélules, les pastilles et le sirop 2% et 4% contiennent des sels de sodium.
Un comprimé effervescent à 200 mg d'acétylcystéine contient environ 157 mg (6,82 mEq) de sodium, ce qui équivaut à 7,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g par adulte. La dose quotidienne maximale de ce produit équivaut à 24 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS en sodium. Les comprimés effervescents sont considérés comme riches en sodium. Cela doit être particulièrement pris en compte pour ceux qui suivent un régime pauvre en sel.

Un comprimé à sucer contient environ 26,9 mg (1,16 mEq) de sodium, ce qui équivaut à 1,4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g par adulte.

Lysomucil Junior 2% sirop contient 38,21 mg (1,66 mEq) de sodium par 10 ml, ce qui équivaut à 1,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Lysomucil 4% sirop contient environ 98,3 mg (4,28 mEq) de sodium par 15 ml de sirop, ce qui équivaut à 4,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g par adulte.
A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium comme les patients souffrant d'une maladie cardiaque ou d'une tension artérielle élevée.

Les sachets de granulés pour solution buvable, les comprimés à sucer et le sirop à 4% contiennent du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Les sachets de granulés pour solution buvable, les comprimés effervescent et les comprimés à sucer contiennent du glucose (dans le cadre de l'arôme). Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare).

Les sachets de granulés pour solution buvable contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Lysomucil Junior 2% sirop et Lysomucil 4% sirop contiennent des parahydroxybenzoates (E216 et E218). Peut provoquer des réactions allergiques (avec effet retard probable).

Lysomucil Junior 2% sirop contient 15 mg de benzoate de sodium par 10 ml équivalent à 1,5 mg/ml.

Lysomucil Junior 2% sirop contient 19,8 mg de propylène glycol par 10 ml équivalent à 1,98 mg/ml.
Lysomucil 4% sirop contient 168 mg de propylène glycol par 15 ml équivalent à 11,2 mg/ml.

Lysomucil Junior 2% sirop contient 4,00 mg d'alcool (éethanol) par 10 ml (0,04% p/v). La quantité en dose de ce medicament équivaut à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses
Les antitussifs et les mucolytiques, tels que l'acétylcystéine, ne doivent pas être administrés conjointement, parce que la diminution du réflexe tussigène pourrait entraîner une accumulation de sécrétions bronchiques.

Le charbon actif peut réduire l'effet de l'acétylcystéine.

L'administration concomitante de nitroglycérine et d'acétylcystéine peut entraîner une hypotension significative et favoriser la dilatation de l'artère temporale. Si la nitroglycérine et l'acétylcystéine sont

administrées simultanément, les patients doivent être suivis pour l'hypotension, qui peut être sévère, et être mis en garde contre la survenue possible de maux de tête.

Des études *in vitro* ont montré que l'acétylcystéine interfère avec certains antibiotiques ou inhibe leur effet, quand ils sont mélangés directement. Pour cette raison il n'est pas recommandé de mélanger des forrmulations d'acétylcystéine à d'autres médicaments. Ces antibiotiques sont entre autres tobramycine, netilmicine, piperacilline, ampicilline sodium, érythromycine lactobionate, cefsulodine, ceftazidime, imipénème. L'acétylcystéine administrée par voie orale n'interfère pas, d'un point de vue biodisponibilité, avec l'amoxicilline, l'érythromycine, la doxycycline, la bacampicilline, le thiamphénicol et l'amoxicilline en association avec l'acide clavulanique. L'association avec d'autres antibiotiques n'est pas documentée. Néanmoins, il est conseillé, lors de la prise d'antibiotiques ou d'autres lorsque d'autres médicaments par voie orale sont nécessaire, de les prendre soit deux heures avant ou après et de choisir une autre voie d'administration. Ceci ne s'applique pas au Loracarbef.

L'administration simultanée d'acétylcystéine et de carbamazépine pourrait donner lieu à des concentrations sanguines infra-thérapeutiques de carbamazépine.

Par ses propriétés de chélateur, l'acétylcystéine peut diminuer la biodisponibilité des sels de métaux lourds comme les sels d'or et de fer, et des sels de calcium. En l'absence de données exactes à ce sujet, il vaut mieux séparer la prise d'acétylcystéine et celle de ces sels ou de les administrer par une autre voie.

Population pédiatrique
Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Modification médicament-laboratoire
L'acétylcystéine peut influencer le taux colorimétrique de salicylates.
L'acétylcystéine peut influencer les résultats de la détermination des corps cétoniques dans l'urine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acétylcystéine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Lysomucil pendant la grossesse. Avant utilisation pendant la grossesse, les risques possibles doivent être mis en balance avec les bénéfices potentiels.

Allaitement
On ne sait pas si l'acétylcystéine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de ne pas instaurer un traitement par Lysomucil en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Il n'existe pas de données sur l'effet de l'acétylcystéine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité humaine aux doses recommandées (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'acétylcystéine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'acétylcystéine sont de type gastro-intestinaux. Des réactions d'hypersensibilité, notamment choc anaphylactique, réaction anaphylactique / anaphylactoïde, bronchospasme, angio-œdème, érythème et prurit, ont été signalées moins fréquemment.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-après par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100); rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000), très rare (< 1/10.000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	**Effets indésirables**			
	Peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100)	**Rare** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Très rare** (< 1/10.000)	**Fréquence indéterminée**
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité		Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde	
Affections du système nerveux	Maux de tête			
Troubles de l'équilibre et de l'audition	Acouphène		Vertiges	
Affections cardiaques	Tachycardie			
Affections vasculaires			Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastenales		Spasmes bronchiques, dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Vomissements, diarrhée, stomatite, douleurs abdominales, nausées	Dyspepsie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, erythème, angio-oedème, prurit			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie			Œdème de la face
Investigations	Tension artérielle diminuée			

Description d'effets indésirables rares

Dans de très rares cas, des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été signalées, ayant un lien temporel avec l'administration d'acétylcystéine. Dans la plupart des cas, au moins un médicament suspect a pu être identifié. Il est donc recommandé, en cas de

nouvelles modifications de la peau ou des muqueuses, de solliciter immédiatement une aide médicale et d'arrêter sur-le-champ le traitement par acétylcystéine.

Une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine a été confirmée dans plusieurs études. La signification clinique n'a pas encore été déterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des volontaires sains ont reçu 11,2 g d'acétylcystéine par jour, administré pendant trois mois sans apparition d'effets secondaires graves. Des doses orales d'acétylcystéine à 500 mg par kg de poids corporel ont été tolérées sans aucun symptôme d'intoxication.

Symptômes
Les symptômes de surdosage peuvent provoquer des problèmes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée.

Traitement
Il n'y a pas d'antidote spécifique à l'acétylcystéine et le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: mucolytique,
code ATC: R05C B01

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques
L'acétylcystéine exerce une action mucolytique et fluidifiante sur les sécrétions muqueuses et mucopurulentes par dépolymérisation de mucoprotéines et des macromolécules d'acide nucléique, qui augmentent la viscosité du composant vitré et suppurant de l'expectoration et d'autres substances de sécrétion. Les propriétés supplémentaires de l'acétylcystéine sont une diminution de l'hyperplasie induite des cellules caliciformes, une augmentation de la production de surfactant par stimulation des pneumocytes de type II et une stimulation de l'activité mucociliaire, ce qui résulte en une meilleure clairance mucociliaire.

Cette activité est liée au groupe thiol qui ouvre les liaisons disulfides et par conséquent réduit la viscosité des sécrétions.
De ce fait, l'acétylcystéine permet l'évacuation des sécrétions visqueuses qui rendent l'expectoration difficile.
L'acétylcystéine a également un effet direct antioxydant à travers le groupe thiol nucléophile libre (-SH), qui regroupe les électrophiles des radicaux oxydants (de l'oxygène libre, anion superoxyde et le radical hydroxyle)

qui se relient directement. Grâce à ces propriétés, l'acétylcystéine protège l'α1-antitripsine, une enzyme inhibant l'élastase, contre l'inactivation par l'acide d'hypochlorique (HOCl), une substance oxydante puissante, produite par l'enzyme myélopéroxydase dans des phagocytes activés.

Grace à sa structure moléculaire, l'acétylcystéine peut passer la membrane cellulaire. Dans la cellule l'acétylcystéine est désacétylé et formée de L-cystéine, un acide aminé qui joue un rôle important dans la synthèse du glutathion (GSH). Le GSH est un tripeptide très réactif qui est omniprésent dans les différents tissus d'organismes animaux, où il est essentiel pour le maintien de la capacité fonctionnelle des cellules ainsi que de l'intégrité morphologique. Le GSH est le mécanisme principal de défense intracellulaire contre les radicaux oxydatifs, à la fois exogènes et endogènes, et contre plusieurs agents cytotoxiques, y compris le paracétamol. Le paracétamol exerce un effet cytotoxique par augmentation de l'épuisement en GSH. Grace au maintien de la réserve adéquate en GSH, l'acétylcystéine est un antidote spécifique contre l'empoisonnement de l'acétaminophène.

L'effet antioxydant de l'acétylcystéine a été suggéré comme une explication possible pour les résultats décrits dans l'étude de Stav *et al.* Dans cette étude, on a administré 1200 mg d'acétylcystéine par jour chez 24 patients atteints de BPCO par rapport à un placebo. D'après les résultats, il apparait que l'acétylcystéine a apporté une sensible amélioration de la capacité inspiratoire et de la capacité vitale forcée (FVC), probablement en raison d'une réduction du piégeage de l'air.

L'utilisation d'acétylcystéine de 600 mg 3 fois par jour (voie orale ou en aérosol) en combinaison avec la prednisone et l'azathioprine a été évaluée pendant un an chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans l'étude IFIGENIA. Dans cette étude, l'acétylcystéine a montré une préservation de la capacité vitale et de la capacité de la diffusion du monoxyde de carbone. Dans l'étude de Tomioka *et al.* , l'acétylcystéine a été comparée pendant 12 mois avec du bromhexinehydrochloride en tant que groupe de contrôle dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. L'acétylcystéine a ralenti la progression de la maladie comme en témoigne la désaturation à l'effort, une haute résolution CT et du sérum-KL-6, mais qui n'a donné aucun effet sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie.
Dans deux études, le traitement par acétylcystéine chez des patients atteints de mucoviscidose a été évalué. Dans les deux études, l'acétylcystéine a été administrée à des doses très élevées (jusqu'à 3000 mg par jour pendant 4 semaines), sans toxicité significative. L'effet antioxydant de l'acétylcystéine a été associé à une réduction prononcée de l'activité de l'élastase dans les crachats, le facteur prédictif de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose. L'acétylcystéine a réduit également, le nombre de neutrophiles dans l'inflammation des voies respiratoires et le nombre de neutrophiles qui sécrètent activement l'élastase.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Chez l'homme l'acétylcystéine est complètement résorbée après administration orale. A cause du métabolisme dans la paroi intestinale et l'effet de premier passage, la biodisponibilité d'acétylcystéine prise par voie orale est très faible (environ 10%). On n'a pas observé de différence pour les différentes formes. Chez les patients atteints de différentes maladies respiratoires ou cardiaques, la concentration plasmatique maximale est atteinte après 2 à 3 heures après l'administration et la concentration reste élevée pendant une période de 24 heures. La concentration plasmatique maximale atteinte après administration orale d'acétylcystéine est de 2,6 mg/L.

Distribution
L'acétylcystéine est diffusée tant sous forme non métabolisée (20%) que sous forme métabolisée (active) (80%), et principalement au niveau du foie, des reins, des poumons et des sécrétions bronchiques.
L'acétylcystéine se retrouve dans l'organisme sous trois formes: une fraction libre (22%), une fraction liée aux protéines par des ponts disulfures labiles (16%-22%) et une fraction liée aux protéines comme acide aminé (58%-64%).
Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 82% chez le rat et de 97% chez le chien. Chez l'homme il n'existe aucune donnée à ce sujet.
Jusqu'à trois heures après une administration orale de 600 mg, la teneur en glutathion est significativement élevée dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Ce qui démontre que cette dose provoque une modification biologique importante.

Le volume de distribution d'acétylcystéine varie entre 0,33 à 0,47 L/kg. La fixation protéique est d'environ 50% pendant 4 heures après l'administration de la dose et diminue jusqu'à 20% après 12 heures.

Biotransformation
Après administration orale, l'acétylcystéine est métabolisée de manière rapide et vaste dans la paroi intestinale et dans le foie.
L'acétylcystéine est métabolisée par des estérases dans l'intestin (après administration orale) et dans le foie, en sulfate inorganique, cystéine, cystine et diacétylcystéine. La cystéine est considérée comme un métabolite actif.

Elimination
Les métabolites sont éliminés principalement par les urines. La clairance rénale est responsable d'environ 30% de la clairance corporelle totale. Moins de 1% de la dose initiale est éliminé sous forme inchangée.

Après administration orale la demi-vie moyenne ($t_{½}$) de l'acétylcystéine libre est de 6,25 heures (4,59 – 10,6 heures).
La demi-vie correspondante à la phase de distribution est en moyenne de 0,12 heure et celui de la phase d'élimination, de 60 minutes.
A cause d'un effet de premier passage important, la demi-vie d'élimination peut augmenter jusqu'à 80% en cas d'insuffisance rénale sévère.

Linéarité/non linéarité
La pharmacocinétique d'acétylcystéine est proportionnelle à la dose administrée dans l'intervalle de dosage entre 200-3.200 mg/m² pour ASC et C_{max}.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude n'a été menée sur le potentiel cancérigène de l'acétylcystéine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lysomucil Junior 200 mg granulés pour solution buvable: aspartame (E951), arôme orange (contient du glucose et du lactose), sorbitol (E420).

Lysomucil 200 mg comprimés effervescents: hydrogénocarbonate de sodium, acide citrique, arôme citron (contient du glucose), aspartame (E951).

Lysomucil Pastille 200 mg comprimés à sucer: acide citrique, sorbitol (E420), mannitol (E421), macrogol 6000, crospovidone, hydrogénocarbonate de sodium, arôme citron (contient du glucose), arôme mandarine (contient du glucose), aspartame (E951), stéarate de magnesium, Avicel CE-15.

Lysomucil Junior 2% sirop: méthylparahydroxybenzoate (E218), benzoate de sodium (E211), édétate disodique, carboxyméthylcellulose de sodium, saccharinate de sodium, cyclamate de sodium, sucralose, arôme framboise (contient du propylène glycol et de l'éthanol), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Lysomucil 4% sirop: méthylparahydroxybenzoate (E218), propylparahydroxybenzoate (E216), édétate disodique, carboxyméthylcellulose de sodium, saccharinate de sodium, arôme grenadine (contient du propylène glycol), arôme fraise (contient du propylène glycol), sorbitol 70% (E420), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux mentionnés dans la section 6.6.

6.3 Durée de conservation

Lysomucil Junior 200 mg granulés pour solution buvable	:	3 ans.
Lysomucil 200 mg comprimés effervescents	:	3 ans.
Lysomucil Pastille 200 mg comprimés à sucer	:	3 ans.
Lysomucil Junior 2% sirop et Lysomucil 4% sirop	:	2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Granulés pour solution buvable: à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Comprimés effervescents, gélules, sirop, comprimés à sucer: pas de précautions particulières de conservation.

Après la première ouverture du flacon, le sirop (Lysomucil Junior 2% et Lysomucil 4%) peut encore être conservé pendant 15 jours.

La présence éventuelle d'une odeur de soufre à l'ouverture de l'emballage n'indique pas une altération du produit mais est propre à la substance active.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lysomucil Junior 200 mg granulés pour solution buvable:
Boîte de 20 ou 30 sachets.

Lysomucil 200 mg comprimés effervescents:
Boîte de 30 comprimés effervescents sous plaquette.

Lysomucil Pastille 200 mg comprimés à sucer:
Boîte de 20, 30, 60 ou 90 comprimés à sucer sous plaquette.

Lysomucil Junior 2% sirop:
Flacon en verre brun de 75 ml, 100 ml, 150 ml ou 200 ml de sirop.

Lysomucil 4% sirop:
Flacon en verre ambré contenant 200 ml de Lysomucil 4% sirop.
Les flacons sont fermés par un bouchon avec sécurité pour enfants.
L'emballage final contient également un gobelet doseur en plastique avec des graduations à 5 ml et 15 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Zambon S.A.
Avenue Bourgmestre E. Demunter 3
1090 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lysomucil Junior 200 mg granulés pour solution buvable:
Belgique : BE161384
Luxembourg: 2003047226

Lysomucil 200 mg comprimés effervescents:
Belgium : BE125081
Luxembourg : 2003047227

Lysomucil Pastille 200 mg comprimés à sucer:
Belgique : BE225251
Luxembourg : 2006018342

Lysomucil Junior 2% sirop:
Belgique: BE220525
Luxembourg: 2006018340

Lysomucil 4% sirop :
Belgique : BE260933
Luxembourg : 2004090036

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

Lysomucil Junior 200 mg granulés pour solution buvable	: 04/1993
Lysomucil 200 mg comprimés effervescents	: 11/1983
Lysomucil Pastille 200 mg comprimés à sucer	: 07/2001
Lysomucil Junior 2% sirop	: 01/2001
Lysomucil 4% sirop	: 03/2004

Date de dernier renouvellement: : 17/09/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour : 06/2026
Date d'approbation AFMPS: 10/2026