RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lysomucil 600 mg comprimés effervescents
Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable
Lysomucil 600 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acétylcystéine. Un comprimé effervescent, un sachet avec granulés pour solution buvable ou un comprimé contient 600 mg d'acétylcystéine.

Lysomucil 600 mg comprimés effervescents contient par comprimé 20,0 mg d'aspartame et 156,9 mg de sodium. L'arôme citron contient du glucose.
Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable contient par sachet 75,0 mg d'aspartame et 2025 mg de sorbitol. L'arôme orange contient du glucose et du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés effervescents.
Granulés pour solution buvable (sachets).
Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

A. Bronchite chronique

En cas de bronchite chronique (BPCO – Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive) se manifestant par une toux chronique, la formation de mucus et une augmentation progressive de la dyspnée et causée par une infection chronique des voies respiratoires et le stress oxydatif - avec maintien d'une fonction pulmonaire minimale, +/- 50 % de la valeur normale - un traitement à long terme avec l'acétylcystéine est indiqué pour diminuer le risque d'exacerbations et leur gravité.

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.

D. Traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

A. Bronchite chronique

A partir de 7 ans: 600 mg par jour, en une prise: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour.

B. Mucoviscidose

A partir de 6 ans: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour.

Les périodes de traitement peuvent être de quelques semaines, plusieurs mois, ou à vie 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

A partir de 7 ans: 1 sachet, 1 comprimé effervescent ou 1 comprimé de Lysomucil 600 mg par jour.

D. Traitement par voie orale d'une intoxication aiguë au paracétamol

Des doses élevées sont utilisées pour combattre les effets hépatotoxiques des intoxications au paracétamol.
Deux méthodes ont été validées: par voie intraveineuse et par voie orale.
La préférence est donnée à un traitement par administration intraveineuse. Pour un traitement par voie orale, on utilisera de préférence Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable, en raison d'absence de sels de sodium dans la formule. En absence de cette forme pharmaceutique, on peut également utiliser Lysomucil 600 mg comprimés effervescents comme antidote en cas de surdosage de paracétamol. Par la forme, les comprimés Lysomucil 600 mg ne conviennent pas à un usage immédiat pour le traitement d'une intoxication au paracétamol.

Un traitement oral peut également être administré comme traitement de suite après une première dose d'attaque intraveineuse d'acétylcystéine.

Pour un traitement oral entrent en ligne de compte les patients coopérants dont on ne s'attend pas à ce qu'ils perdent conscience.

- Faire vomir le patient ou pratiquer un lavage gastrique si l'ingestion est récente.
- Ne pas administrer de charbon de bois activé; cela peut réduire l'efficacité de l'acétylcystéine administrée par voie orale.
- S'il ressort de l'anamnèse que la dose éventuellement prise est supérieure à 8 g (adulte) ou 150 mg/kg (enfant) ou s'il existe un risque d'affection hépatique préexistante (alcoolisme chronique ou médicaments inducteurs des enzymes hépatiques), il faut immédiatement instaurer un traitement par acétylcystéine sans attendre les résultats de l'analyse (voir posologie ci-dessous).
- Réaliser un dosage du paracétamol au moins 4 heures après la prise. Si la concentration plasmatique figure sous un seuil où il n'y a pas de risque d'atteinte hépatique, le traitement par acétylcystéine peut être arrêté.
- Posologie de l'acétylcystéine per os:
  Dose initiale: 140 mg/kg de poids corporel.
  Dose d'entretien: administrer 70 mg/kg de poids corporel toutes les 4 heures, pour un total de 17 doses.
  Si le patient vomit dans l'heure qui suit l'administration d'acétylcystéine, cette dose doit être répétée.

Attention: en cas de vomissements importants, on accordera la préférence à l'administration intraveineuse d'acétylcystéine (dose initiale: 150 mg/kg dans 250 ml de glucose à 5%, à administrer en 60 minutes).

- Note: le traitement est de préférence entrepris dans les 10 heures qui suivent l'intoxication, en association avec les mesures thérapeutiques suivantes: contrôle de la concentration plasmatique de paracétamol, lavage gastrique, combat de l'acidose, maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, administration de vitamine K ou de plasma frais, correction de l'hyperglycémie.
  L'acétylcystéine diminue le danger de dégradation du foie lorsqu'elle est administrée dans les 10 heures qui suivent la prise d'une dose toxique de paracétamol. Des études récentes ont montré qu'en cas d'administration tardive (à partir de 16 heures après l'intoxication), il existait encore un effet protecteur possible. Également, en cas de grave intoxication, avec nécrose hépatique fulminante, l'administration tardive d'acétylcystéine peut faire diminuer la mortalité.
  Voir également la rubrique 5.1.

Mode d'administration

1. EN GENERAL

Comprimés effervescents, sachets (granulés pour solution buvable):
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 ont déjà été utilisés partiellement peuvent être conservés jusqu'à la prochaine prise (il est recommandé d'utiliser l'autre partie endéans les 24 h). Le produit une fois dissous doit être utilisé immédiatement.

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.

Comprimés:
Avaler le comprimé avec un demi-verre d'eau. Le comprimé ne peut pas être croqué.

2. MODE D'EMPLOI EN CAS D'INTOXICATION AU PARACETAMOL
(Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable (sachets))

La dose peut être administrée par voie orale ou au moyen d'une sonde (en plastique) naso-gastrique ou naso-intestinale.
La dose doit être dissoute dans une quantité suffisante d'eau, c'est-à-dire au moins 10 ml d'eau par sachet, avec une quantité maximale de 300 ml.

dose initiale: 140 mg/kg

poids corporel (kg) ->	12	20	40	60	80	100
acétylcystéine (g)	1,68	2,8	5,6	8,4	11,2	14
= nombre de sachets de Lysomucil 600 mg	3	5	9	14	19	23

dose d'entretien: 70 mg/kg (toutes les 4 heures, 17 doses au total)

poids corporel (kg) ->	12	20	40	60	80	100
dose d'acétylcystéine (g)	0,84	1,4	2,8	4,2	5,6	7
= nombre de sachets de Lysomucil 600 mg	1,5	2,5	5	7	9	12

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.

Il n'y a pas de contre-indications au traitement d'un surdosage de paracétamol par acétylcystéine.

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).

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.

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 œsophagienne), 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.

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 comprimés effervescents contiennent des sels de sodium. Un comprimé effervescent de 600 mg d'acétylcystéine contient environ 156,9 mg (5,9 mEq) de sodium par dose, ce qui équivaut à 7,8% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé comme les patients souffrant d'une maladie cardiaque ou d'une tension artérielle élevée.

Les comprimés effervescents contiennent du glucose. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

Les sachets de granulés pour solution buvable et les comprimés effervescents contiennent de l'aspartame, un édulcorant qui ne peut pas être administré aux patients phénylcétonuriques.

Les sachets de granulés pour solution buvable contiennent du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

Les sachets de granulés pour solution buvable contiennent du glucose. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

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.

Précautions particulières lors d'un traitement de l'intoxication au paracétamol
Il est préférable d'utiliser Lysomucil 600 granulés pour solution buvable, en raison de l'absence de sels de sodium dans la formule.
Lorsque l'on ne dispose pas d'acétylcystéine sous forme d'ampoule ou de granulés, on peut utiliser les comprimés effervescents de Lysomucil 600 mg, en tenant compte de l'apport de sel. Ces comprimés ne peuvent pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou cardiaque. De par la forme, les comprimés Lysomucil 600 mg ne conviennent pas à un usage immédiat pour le traitement d'une intoxication au paracétamol.
En cas de perte de connaissance pendant les heures qui suivent la prise de paracétamol, on devrait plutôt considérer l'utilisation d'autres produits.

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

Interactions médicamenteuses
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.

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.

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 formulations 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 les adultes.

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

Lysomucil n'a aucun effet 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 orale 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/ 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 pharmacothérapeutiques

Classe pharmacothérapeutique: Mucolytique
Code ATC: R05CB01

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.

Un traitement préventif par l'acétylcystéine prévient l'hépatotoxicité, l'insuffisance rénale et la mort éventuelle que peut entraîner une intoxication au paracétamol. Le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé dans cet usage. L'acétylcystéine peut maintenir ou restaurer la concentration de glutathion, réduit par le métabolite réactif intermédiaire du paracétamol. Par la génération de cystéine et de glutathion, l'acétylcystéine facilite l'excrétion des métabolites toxiques du paracétamol, qui sont en premier lieu conjugués à la cystéine et au glutathion. De plus, l'acétylcystéine servirait de source de sulfates qui se conjuguent au paracétamol, rendant ainsi possible l'excrétion.

Toxicité du paracétamol
A dose thérapeutique, le paracétamol est largement conjugué avec le sulfate et l'acide gluconique tandis qu'une petite fraction est métabolisée par le système du cytochrome P-450 en un métabolite réactif, la N-acétyl-p-benzoquinoneïmine ou NAPQI. Ce métabolite est ensuite conjugué, soit avec la cystéine, soit avec le glutathion, avec formation d'acide mercapto-urique qui est excrété par l'urine. Le métabolite toxique est neutralisé par le glutathion, mais avec de fortes doses de paracétamol, il se produit une saturation du système de conjugaison. Cela entraîne une nécrose hépatique consécutive à la liaison covalente du métabolite toxique aux macromolécules hépatocellulaires.
Une dose supérieure à 8 g de paracétamol ingérée en une seule fois par un adulte constitue une dose toxique; cela signifie qu'il existe un risque de nécrose hépatique.
Chez l'enfant, cette dose toxique se situe à 150 mg/kg de poids corporel. En cas d'alcoolisme chronique ou d'utilisation de médication qui induit les enzymes hépatiques (par exemple les antiépileptiques) ou en cas d'insuffisance hépatique préexistante, le seuil de toxicité peut être abaissé. La concentration plasmatique du paracétamol donne une meilleure indication de la gravité de l'intoxication. Le dosage doit se faire au moins 4 heures après la prise de paracétamol et le résultat doit être repris dans le nomogramme de Rumack-Matthew.
A titre d'information: pour un dosage 4 heures après la prise de paracétamol:
- concentration plasmatique ≤ 120 µg/ml: pas de risque de nécrose hépatique
- concentration plasmatique > 120 et ≤ 200 µg/ml: risque possible de nécrose hépatique
- concentration plasmatique > 200 µg/ml: risque important de nécrose hépatique.

Remarque importante: le nomogramme n'est pas utilisable si le paracétamol a été pris en plusieurs fois ou lorsque l'on ne connaît pas le moment de la prise.

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 le temps de 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 heures 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 200-3200 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 et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Des études sur le potentiel carcinogène de l'acétylcystéine n'ont pas été menées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lysomucil 600 mg comprimés effervescents:
Bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, aspartame, arôme citron (contenant du glucose).

Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable:
Aspartame, arôme orange (contenant du glucose et du lactose), sorbitol (E420).

Lysomucil 600 mg comprimés:
Cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdal anhydre, hypromellose.

6.2 Incompatibilités

Il n'est pas conseillé de mélanger Lysomucil 600 mg comprimés effervescent ou granulés pour solution buvable, une fois dissous, à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Lysomucil 600 mg comprimés effervescents: 3 ans.
Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable: 3 ans.
Lysomucil 600 mg comprimés: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable: à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Lysomucil 600 mg comprimés effervescents et comprimés: pas de précautions particulières de conservation.

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 600 mg comprimés effervescents:
Boîte de 8, 14, 30, 60 ou 90 comprimés effervescents sous plaquette.

Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable:
Boîte de 8, 14, 30, 60 ou 90 sachets.

Lysomucil 600 mg comprimés:
Boîte de 10, 20, 30, 60 ou 90 comprimés sous plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Belgique
Lysomucil 600 mg comprimés effervescents : BE150202
Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable : BE196262
Lysomucil 600 mg comprimés : BE279422

Luxembourg
Lysomucil 600 mg comprimés effervescents : 2006058568
- 0187686 : 1*30 comprimés
- 0277591 : 1*14 comprimés
- 0277606 : 1*60 comprimés
- 0277623 : 1*90 comprimés
- 0278214 : 1*8 comprimés

Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable : 2006058569
- 0265572 : 1*8 sachets
- 0265586 : 1*14 sachets
- 0265605 : 1*30 sachets
- 0277573 : 1*60 sachets
- 0277587 : 1*90 sachets

Lysomucil 600 mg comprimés : 2013060188
- 0693405 : 1*10 comprimés
- 0693419 : 1*20 comprimés
- 0693422 : 1*30 comprimés
- 0693436 : 1*60 comprimés
- 0693453 : 1*90 comprimés

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

Date de première autorisation:
Lysomucil 600 mg comprimés effervescents : 20/02/1990
Lysomucil 600 mg granulés pour solution buvable : 5/10/1998
Lysomucil 600 mg comprimés : 2/01/2006

Date de dernier renouvellement: 17/09/2007.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2025