RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lysomucil10%, solution
Lysomucil 20%, solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ampoule (3 ml) Lysomucil 10% contient 300 mg d'acétylcystéine.
1 flacon (25 ml) Lysomucil 20% contient 5 g d'acétylcystéine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion; solution pour nébulisation; solution pour instillation endotrachéobronchique; solution pour instillation nasale, solution pour gouttes auriculaires.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

A. Traitement symptomatique
Lysomucil 10% solution est indiqué comme mucolytique pour le traitement des affections respiratoires aiguës et chroniques associées à une production excessive de mucus chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans.

B. Traitement d'une intoxication au paracétamol par administration parentérale.
Lysomucil 10% solution et Lysomucil 20% solution sont indiqués chez les adultes, les nourrissons, les enfants de moins d'un an, les enfants et les adolescents.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

a. Traitement symptomatique

Aérosolthérapie

- Une ampoule de la solution à 10% par séance, une à deux fois par jour durant 5 à 10 jours.

- Le dosage ainsi que la fréquence des séances peuvent être augmentés considérablement en tenant compte des formes cliniques et des résultats thérapeutiques et ceci sans différences strictes entre les doses pédiatriques et adultes.

- Il est conseillé de ne pas donner plus de 10 ml à 10% par 4 heures.

Instillation intranasale et auriculaire

2 à 3 gouttes de la solution à 10% dans chaque cavité, 2 à 3 fois par jour.

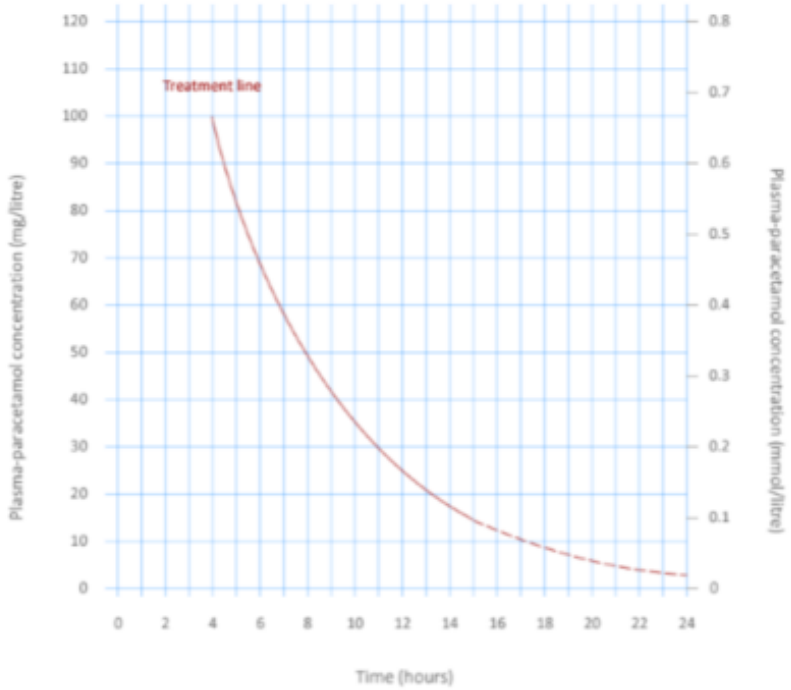
Instillation intra-trachéobronchique

10 à 20 gouttes jusqu'au contenu d'une ampoule complète de la solution à 10%, 1 à 2 fois par jour, selon le besoin. L'application sera pratiquée selon la méthode ad hoc (sondes à demeure, bronchoscopie, etc...)

b. Intoxications au paracétamol

Avec une dose de <150 mg/kg, aucun traitement n'est nécessaire (sauf pour les enfants de moins de 6 ans si la dose est > 100 mg/kg pendant ≥ 2 jours).

Un traitement est nécessaire dans les cas suivants :
- En cas de surdosage en paracétamol, quelle que soit la concentration plasmatique de paracétamol dans les cas où le surdosage est échelonné (prise sur une période d'une heure ou plus) ou en cas de doute sur l'heure de prise du paracétamol (le traitement par acétylcystéine doit être débuté immédiatement).
- En cas de surdosage en paracétamol avec une concentration plasmatique supérieure ou égale à la ligne unique de traitement reliant les points 100 mg/L à 4 heures et 15 mg/L à 15 heures sur le nomogramme, quels que soient les facteurs de risque d'hépatotoxicité (le traitement par acétylcystéine doit être débuté dans les 0-8 heures suivant la prise de paracétamol).



Nomogramme paracétamol-intoxication

Pour combattre les effets hépatotoxiques des intoxications au paracétamol, on utilise des doses importantes.
Deux méthodes ont été validées: par voie intraveineuse et par voie orale.
L'administration intraveineuse d'acétylcystéine offre plusieurs avantages:

- celle-ci est toujours possible, même en cas de coma ou de vomissements;
- celle-ci permet d'administrer du charbon actif per os, sans risque d'interférence avec l'acétylcystéine.

La forme pharmaceutique spécifique de l'acétylcystéine formulée à une concentration de 200 mg/ml
(= Lysomucil 20 % solution) est plus appropriée comme antidote que la formulation de 100 mg/ml
(= Lysomucil 10 % solution). Mais les deux sont indiquées pour le traitement des intoxications au paracétamol.

Le délai entre la prise d'une surdose de paracétamol et le début du traitement est essentiel pour le succès thérapeutique du traitement des intoxications au paracétamol. Le traitement doit être commencé entre 0 et 8 heures après la prise de paracétamol. Commencer le traitement plus de 8 heures après l'ingestion augmente considérablement le risque de lésions hépatiques graves.
L'administration d'acétylcystéine 15 heures après un surdosage au paracétamol est souvent inefficace comme traitement, bien qu'il y ait des preuves dans la littérature d'un traitement réussi 16 à 24 heures après la prise de paracétamol.

L'acétylcystéine doit être administrée par perfusion intraveineuse, de préférence en utilisant une solution de glucose à 5% comme solution de perfusion. Une solution saline physiologique à 0,9% peut être utilisée si la solution de glucose à 5% ne convient pas.
Un traitement complet à l'acétylcystéine implique 3 perfusions intraveineuses consécutives. Les doses doivent être administrées consécutivement sans pause entre les perfusions. Le patient doit recevoir une dose totale de
300 mg/kg de poids corporel en 21 heures. La poursuite du traitement par l'acétylcystéine (administrée à la dose et au débit utilisés lors de la troisième perfusion) peut s'avérer nécessaire en fonction de l'évaluation clinique de chaque patient.

Lysomucil 10%, solution

Lors de l'utilisation de la formulation à la plus faible concentration d'acétylcystéine (100 mg/ml), le schéma de traitement suivant est recommandé.

Pour les patients ayant un poids corporel ≥ 40 kg:
Dose de charge : 150 mg/kg dans 200 ml de solution en 1 heure.
Deuxième perfusion : 50 mg/kg dans 500 ml de solution en 4 heures.
Troisième perfusion : 100 mg/kg dans 1000 ml de solution en 16 heures.

Pour les patients ayant un poids corporel ≥ 20 kg and <40 kg:
Dose de charge : 150 mg/kg dans 100 ml de solution en 1 heure.
Deuxième perfusion : 50 mg/kg dans 250 ml de solution en 4 heures.
Troisième perfusion : 100 mg/kg dans 500 ml de solution en 16 heures.

Pour les patients ayant un poids corporel <20 kg:
Dose de charge : 150 mg/kg dans 3 ml/kg de solution en 1 heure.
Deuxième perfusion : 50 mg/kg dans 7 ml/kg de solution en 4 heures.
Troisième perfusion : 100 mg/kg dans 14 ml/kg de solution en 16 heures.

Lysomucil 20%, solution

Adultes

Administration

- Peser le patient pour déterminer la catégorie de poids correcte. La dose doit être calculée en fonction du poids actuel du patient. Le poids doit être plafonné à 110 kg lors du calcul de la dose pour les patients obèses.
- Se référer au tableau de dosage pour adultes afin de déterminer le volume approprié d'acétylcystéine (volume de l'ampoule) à administrer à la solution pour perfusion pour chacune des 3 périodes de perfusion.

Première perfusion
Ajouter le volume approprié d'acétylcystéine injectable à 200 ml de la solution pour perfusion et perfuser pendant 1 heure.

Deuxième perfusion
Ajouter le volume approprié d'acétylcystéine injectable à 500 ml de la solution pour perfusion et perfuser pendant les 4 heures suivantes.

Troisième perfusion
Ajouter le volume approprié d'acétylcystéine injectable à 1 litre de la solution pour perfusion et perfuser pendant les 16 heures suivantes.

Tableau de dosage pour les adultes

Dose d'acétylcystéine pour adulte (chaque flacon = 200 mg/mL d'acétylcystéine)						
Schéma	**Première perfusion**		**Deuxième perfusion**		**Troisième perfusion**	
Solution pour perfusion	200 ml de glucose à 5 % ou 0,9 % de chlorure de sodium		500 ml de glucose à 5 % ou 0,9 % de chlorure de sodium		1000 ml de glucose à 5 % ou 0,9 % de chlorure de sodium	
Durée de perfusion	1 heure		4 heure		16 heure	
Dose acétylcysteine	150 mg/kg acétylcysteine		50 mg/kg acétylcysteine		100 mg/kg acétylcysteine	
Poids corporel du patient [1]	Volume du flacon [2]	Débit de perfusion	Volume du flacon	Débit de perfusion	Volume du flacon	Débit de perfusion
kg	ml	ml/ heure	ml	ml/ heure	ml	ml/ heure
40-49	34	234	12	128	23	64
50-59	42	242	14	129	28	64
60-69	49	249	17	129	33	65
70-79	57	257	19	130	38	65
80-89	64	264	22	131	43	65
90-99	72	272	24	131	48	66
100-109	79	279	27	132	53	66
>110 (dose maximale)	83	283	28	132	55	66

[1]Les calculs de dose ont été basés sur le poids situé au milieu de chaque catégorie de poids. Si le patient pèse moins de 40 kg, se référer au tableau de dosage pédiatrique.
[2]Le volume du flacon a été arrondi au chiffre entier le plus proche

Enfants

Les enfants doivent être traités avec la même dose et les mêmes schémas posologiques que les adultes. Cependant, la quantité de liquide administrée par voie intraveineuse doit être ajustée en fonction de l'âge et du poids, car un remplissage excessif constitue un risque potentiel.

Les doses doivent être administrées consécutivement à l'aide d'une pompe à perfusion intraveineuse appropriée.

Préparation et administration des perfusions pédiatriques
- Pesez l'enfant pour déterminer la catégorie de poids correcte.
- Lisez le tableau posologique pédiatrique pour déterminer le volume total de perfusion nécessaire pour chaque dose, en fonction du poids de l'enfant, et préparez les solutions conformément aux instructions
ci-dessous.
Le traitement complet à l'acétylcystéine comprend 3 perfusions intraveineuses consécutives.

Première perfusion
- Préparer une solution à 50 mg/ml en diluant 10 ml de l'ampoule d'acétylcystéine (200 mg/ml) avec 30 ml d'une solution de glucose à 5 % ou d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % de façon à obtenir un volume total de 40 ml.

- Préparer le volume approprié au poids de l'enfant
- La dose est administrée par perfusion pendant 1 heure au débit indiqué dans le tableau ci-dessous.

Deuxième perfusion
- Préparer une solution à 6,25 mg/ml en diluant 10 ml de l'ampoule d'acétylcystéine (200 mg/ml) avec 310 ml d'une solution de glucose à 5 % ou d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % de façon à obtenir un volume total de 320 ml.
- Préparer le volume approprié au poids de l'enfant
- La dose est administrée par perfusion sur 4 heures au débit indiqué dans le tableau ci-dessous.

Troisième perfusion
- Préparer une solution à 6,25 mg/ml en diluant 10 ml de l'ampoule d'acétylcystéine (200 mg/ml) avec 310 ml d'une solution de glucose à 5 % ou d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % de façon à obtenir un volume total de 320 ml.
- Préparer le volume approprié au poids de l'enfant
- La dose est administrée par perfusion pendant 16 heures au débit de perfusion indiqué dans le tableau ci-dessous.

Par exemple, pour un enfant pesant 12 kg, la première perfusion aurait été de 38 ml à un débit de 38 ml/heure pendant 1 heure, la deuxième perfusion aurait été de 100 ml à un débit de 25 ml/heure pendant 4 heures et la troisième perfusion aurait été de 208 ml à un débit de 13 ml/heure pendant 16 heures.

Tableau de dosage pédiatrique

Dose pédiatrique d'acétylcystéine (chaque ampoule = 200 mg/ml d'acétylcystéine)						
Schéma	**Première perfusion**		**Deuxième perfusion**		**Troisième perfusion**	
Perfusion	50 mg/ml pendant 1 heure		6.25 mg/ml pendant 4 heures		6.25 mg/ml pendant16 heures	
Débit de perfusion	3 ml/kg/h		2 ml/kg/h		1 ml/kg/h	
Poids corporel du patient [1]	Débit de perfusion	Volume total de la perfusion [2]	Débit de perfusion	Volume total de la perfusion [2]	Débit de perfusion	Volume total de la perfusion [2]
kg	ml/hour	ml	ml/hour	ml	ml/hour	ml
1	3	3	2	8	1	16
2	6	6	4	16	2	32
3	9	9	6	24	3	48
4	12	12	8	32	4	64
5	15	15	10	40	5	80
6	18	18	12	48	6	96
7	21	21	14	56	7	112
8	24	24	16	64	8	128
9	27	27	18	72	9	144
10-14	38	38	25	100	13	208
15-19	53	53	35	140	18	288
20-24	68	68	45	180	23	368
25-29	83	83	55	220	28	448
30-34	98	98	65	260	33	528
35-39	113	113	75	300	38	608

[1]Les doses ont été calculées sur la base du poids moyen de chaque catégorie de poids. Si le patient pèse plus de 40 kg, se référer au tableau des doses pour adultes.
[2]Les chiffres ont été arrondis au nombre entier le plus proche
Mode d'administration

Lors de l'ouverture de l'ampoule Lysomucil 10% ou du flacon Lysomucil 20% une odeur soufrée se dégage qui n'entrave nullement son administration. La stabilité de ces produits étant de 24 heures après ouverture, l'ampoule ou le flacon ne sera ouvert qu'au moment de l'emploi.

A. Aérosolthérapie
Pour la nébulisation, l'acétylcystéine doit être administrée au moyen d'un appareil aérosol qui doit pouvoir produire une quantité maximale de particules du calibre souhaité (3 à 20 microns). Une bonbonne d'air comprimé ou un compresseur peuvent être utilisés.
Une dilution de l'ampoule ou de la solution n'est pas nécessaire, mais néanmoins possible (p. ex. 1 ampoule de la solution à 10% + 7 ml de solution saline physiologique pour obtenir un volume final de 10 ml).
Pour l'administration du produit, il est préférable d'utiliser un appareillage en verre ou en plastique. Lorsque l'on utilise des appareils comportant des pièces en métal ou en caoutchouc, il est nécessaire de les laver à l'eau après usage.
L'utilisation de petits appareils ménagers tels que poires à nébuliser et nébuliseurs à main est interdite.

B. Instillation

- L'acétylcystéine peut être instillée directement dans les cavités nasales ou auriculaires.
- De plus, l'administration de l'acétylcystéine peut se faire directement dans un segment particulier de l'appareil respiratoire en introduisant une sonde à demeure ou un petit cathéter dans la trachée. La solution sera instillée au moyen d'une seringue reliée à la sonde ou au cathéter.

C. Parentéral

- En perfusion: diluer la solution d'acétylcystéine dans soit une solution saline physiologique, soit une solution de glucose à 5%, ou encore une solution de dextrose à 5%.

Pour les incompatibilités voir la rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions".

- En injection intraveineuse: lentement ou dans le raccord d'une perfusion.
- Intramusculaire: injection profonde.

4.3 Contre-indications

Traitement symptomatique

- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'administration en aérosol est contre-indiquée chez les patients présentant des spasmes bronchiques sévères.
- Enfants de moins de 2 ans

Traitement de l'intoxication au paracétamol par voie parentérale
Il n'y a pas de contre-indication au traitement de l'intoxication au paracétamol par l'acétylcystéine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de mise chez les patients souffrant d'ulcère gastrique ou d'antécédents, en particulier lors de l'administration concomitante d'autres médicaments ayant un effet irritant connu sur la muqueuse gastrique.

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.

Asthme bronchique
Il existe des données indiquant que les patients ayant des antécédents d'atopie et d'asthme peuvent présenter un risque accru de développer une réaction anaphylactoïde.
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 être immédiatement interrompue et un traitement adéquat initié.

Intolérance à l'histamine
L'acétylcystéine peut avoir un léger impact sur le métabolisme de l'histamine. La prudence est de mise lors de l'administration du médicament pour un traitement à long terme chez des patients présentant une tolérance à l'histamine, car des symptômes d'intolérance peuvent apparaître.

Réactions anaphylactoïdes
Des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité peuvent survenir avec l'acétylcystéine. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement pour déceler les signes d'une réaction anaphylactoïde.
Une évaporation du solvant donnant lieu à une concentration accrue du médicament est possible. Diluez la solution pour nébulisation avec des quantités adéquates d'eau pour préparations injectables (inhalation).

La prudence s'impose chez les patients âgés, chez les asthmatiques et en cas d'insuffisance respiratoire grave.

Lysomucil 10 % contient 43 mg (1,9 mmol) de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par ampoule ; ce qui équivaut à 2,15% de l'apport journalier maximal recommandé par l'OMS de 2 g pour un adulte. Lysomucil 20 % contient 748 mg (32,6 mmol) de sodium (principal composant du sel de cuisine/sel de table) par ampoule, soit 37,4 % de l'apport journalier maximal recommandé par l'OMS de 2 g pour un adulte, et est considéré comme ayant une teneur en sodium "élevée".
La prudence s'impose chez les patients soumis à un régime sodé contrôlé.

Une légère odeur de soufre ne signifie pas une baisse de qualité du produit, mais est liée au principe actif.

<u>Utilisation comme antidote uniquement</u>
L'acétylcystéine doit être administrée par voie intraveineuse sous surveillance médicale stricte. Le risque d'effets secondaires après la perfusion intraveineuse d'acétylcystéine est plus élevé si le médicament a été administré trop rapidement ou en trop grande quantité. Il est donc recommandé de respecter scrupuleusement les directives de la rubrique « Posologie ».

Fluides et électrolytes
Il convient d'être prudent lors de l'administration de doses d'antidote à des patients pesant moins de 40 kg, car il existe un risque potentiel de surcharge hydrique entraînant une hyponatrémie, des convulsions et la mort. Il est donc recommandé de suivre scrupuleusement les recommandations de la section "Posologie".

Coagulation
L'administration d'acétylcystéine à la dose d'un antidote pourrait augmenter le temps de prothrombine (diminution de l'index de prothrombine, augmentation de l'INR (International Normalized Ratio - rapport international normalisé).

Réactions anaphylactoïdes
Des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibles ont été rapportées avec l'acétylcystéine, en particulier avec la dose de charge initiale. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement pour déceler les signes d'une réaction anaphylactoïde. Dans de très rares cas, ces réactions ont été fatales.
Les réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibles à l'acétylcystéine surviennent généralement 15 à 60 minutes après le début de la perfusion. Dans de nombreux cas, les symptômes s'améliorent à l'arrêt de la perfusion. Un antihistaminique doit être administré si nécessaire et, dans certains cas, des corticostéroïdes peuvent être nécessaires.
La plupart des réactions anaphylactoïdes peuvent être traitées en interrompant temporairement la perfusion d'acétylcystéine, en apportant les soins de soutien appropriés et en reprenant le traitement à un débit de perfusion plus faible. Une fois la réaction anaphylactoïde maîtrisée, la perfusion peut être reprise, généralement à un débit de 50 mg/kg pendant 4 heures, suivie d'une dernière perfusion de 16 heures (100 mg/kg pendant 16 heures).

<u>Population pédiatrique</u>
Les mêmes mises en garde et précautions d'emploi s'appliquent aux enfants et aux adolescents.

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

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

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

Le Lysomucil (usage topique) peut être administré simultanément avec des bronchodilatateurs (isoprénaline, salbutamol, terbutaline, fénoterol, ipratropium, orciprénaline, diprophylline, épinéphrine, etc.), des vasoconstricteurs (éphédrine, phényléphrine, tuaminoheptane, etc.) et d'autres produits pharmaceutiques couramment utilisés (tyloxapol, cromoglycate sodique, procaïne, solubéol, prednisolone, dexaméthasone, etc.).

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, imipenem.
En aérosolthérapie, l'association de l'acétylcystéine avec les céphalosporines, avec les autres antibiotiques cités ci-dessus ou avec la tétracycline est déconseillée. Il vaut mieux faire deux séances séparées d'aérosol.
Pour tous les autres antibiotiques habituellement utilisés, il n'y a pas de problème.
L'acétylcystéine en aérosol n'interfère pas sur une thérapie d'antibiotiques per os.

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

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

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

Interaction médicament-laboratoire
L'acétylcystéine peut influencer le dosage 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 comme mucolytique 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 nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.
Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec 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

Le 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 secondaires les plus fréquents sont les effets gastro-intestinaux, les réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes : urticaire, éruption cutanée, prurit et dyspnée sont les symptômes les plus fréquents.

En cas d'utilisation comme antidote :
Des réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes plus graves ont été rapportées, au cours desquelles le patient développe un angiœdème, des bronchospasmes, une tachycardie et une hypotension.
Des cas extrêmement rares de décès ont été rapportés lors de l'utilisation de l'acétylcystéine par voie intraveineuse comme antidote à l' intoxication au paracétamol.

Tableau des effets indésirables
Le pourcentage des cas où un effet indésirable est possible, est repris ci-dessous: Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10000, < 1/1000), très rare (< 1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles),

Classes de systèmes d'organes	**Effets indésirables**				
	Fréquents (≥ 1/100, < 1/10)	**Peu fréquents** (> 1/1000, < 1/100)	**Rares** (> 1/10000, < 1/1000)	**Très rares** (< 1/10000)	**Fréquence indéterminée**
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections du système nerveux				Vertiges	
Affections cardiaques				Tachycardie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinorrhée Sécrétion bronchique augmentée	Spasmes bronchiques		Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausées	Stomatite	Vomissement	Diarrhée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire	Erythème		Angiœdème Bouffée congestive Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					Œdème de la face
Investigations					Temps de prothrombine prolongé Pression artérielle diminuée

**Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites principalement après l'utilisation IV de doses élevées d'acétylcystéine comme antidote à une intoxication au paracétamol (il s'agit probablement de réactions pseudo-allergiques ayant pour mécanisme présumé la libération d'histamine). Réactions allergiques possibles : démangeaisons, urticaire, rash avec rougeur de la peau (rash érythémateux) et gonflement du visage.*

Description de certains effets indésirables
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

Par voie topique :
La toxicité de l'acétylcystéine est faible. Aucun cas de surdose par voie topique n'a été signalé. Il est théoriquement possible, lors de l'administration locale de doses élevées d'acétylcystéine, d'observer une fluidification importante des sécrétions mucopurulentes, en particulier chez les patients ayant un réflexe tussigène ou des expectorations inadéquat(es).

Par voie intraveineuse :
Symptômes
Un surdosage en acétylcystéine a été rapporté comme étant associé à des symptômes comparables à ceux des réactions "anaphylactoïdes" décrites dans la rubrique 4.8 (Effets indésirables), mais ceux-ci peuvent être plus sévères.

Traitement
Traitement d'un surdosage : arrêt immédiat de la perfusion, traitement symptomatique et réanimation. Il n'existe pas d'antidote spécifique ; l'acétylcystéine est dialysable.

Population pédiatrique
Les mêmes symptômes et le même traitement s'appliquent à la population pédiatrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:

- mucolytique, code ATC: R05CB01
- antidote, code ATC: V03AB23

Mécanisme général d'action et effets pharmacodynamiques

L'acétylcystéine exerce une activité mucolytique-fluidifiante sur les sécrétions muqueuses et mucopurulentes par dépolymérisation de mucoprotéines et des macromolécules d'acides nucléiques, qui augmentent la viscosité des composants gélatineux et purulents des expectorations et autres sécrétions. Les autres propriétés de l'acétylcystéine comprennent une réduction de l'hyperplasie induite des cellules productrices de mucus, une augmentation de la production de surfactant en stimulant les pneumocytes de type II, et une stimulation de l'activité mucociliaire, conduisant à une amélioration de la clairance mucociliaire.
Cette activité est attribuée au groupe thiol qui libre qui ouvre les liaisons disulfures et réduit ainsi la viscosité des sécrétions.
Par conséquent, l'acétylcystéine facilite l'évacuation des sécrétions visqueuses qui gênent l'expectoration.
L'acétylcystéine a également une action antioxydante directe grâce au groupe thiol nucléophile libre (-SH) qui peut se lier directement aux groupes électrophiles des radicaux oxydants (oxygène libre, anion superoxyde et radical hydroxyle). Par conséquent, l'acétylcystéine protège l'α1-antitrypsine, une enzyme inhibitrice de l'élastase, de l'inactivation par l'acide hypochloreux (HClO), une puissante substance oxydante produite par l'enzyme myéloperoxydase dans les phagocytes activés.

Grâce à sa structure moléculaire, l'acétylcystéine peut facilement traverser la membrane cellulaire. À l'intérieur de la cellule, l'acétylcystéine est désacétylée, ce qui conduit à la formation de L-cystéine, un acide aminé qui joue un rôle crucial dans la synthèse du glutathion (GSH). Le GSH est un tripeptide hautement réactif omniprésent dans les différents tissus des organismes animaux, où il est essentiel pour maintenir la capacité fonctionnelle des cellules ainsi que leur intégrité morphologique. Le GSH est le principal mécanisme de défense intracellulaire contre les radicaux oxydants, tant exogènes qu'endogènes, ainsi que contre diverses substances cytotoxiques, dont le paracétamol. Le paracétamol exerce des effets cytotoxiques en augmentant l'épuisement du GSH. En maintenant des réserves adéquates de GSH, l'acétylcystéine sert d'antidote spécifique pour l'intoxication au paracétamol.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques en cas d'utilisation comme antidote
L'acétylcystéine réduit la toxicité hépatique du NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinoneimine), le métabolite hautement réactif formé après l'ingestion d'une forte dose de paracétamol, par les mécanismes suivants :
- L'acétylcystéine sert de précurseur à la synthèse du glutathion, assurant ainsi une concentration cellulaire de glutathion suffisamment élevée pour inactiver le NAPQI. On considère que c'est le principal mécanisme par lequel l'acétylcystéine agit dans les premiers stades de l'intoxication au paracétamol, avec un bénéfice principalement observé chez les patients traités dans les 6 à 8 heures suivant le surdosage.
- Lorsque le traitement par acétylcystéine est initié plus de 6 à 8 heures après un surdosage en paracétamol, son efficacité dans la prévention de l'hépatotoxicité (basée sur des indicateurs sériques) diminue progressivement avec l'allongement de l'intervalle de traitement du surdosage (le temps entre le surdosage en paracétamol et l'initiation du traitement).
- Il a été démontré que l'acétylcystéine reste efficace même lorsque la perfusion est initiée jusqu'à 12 heures après l'ingestion de paracétamol, moment où la majeure partie de l'analgésique a déjà été métabolisée en son métabolite actif. A ce stade, l'acétylcystéine devrait agir en réduisant les groupes thiols oxydants dans des enzymes importantes.
Il existe des preuves que l'acétylcystéine peut encore être bénéfique lorsqu'elle est administrée jusqu'à 24 heures après le surdosage. A ce stade avancé de l'hépatotoxicité du paracétamol, les effets bénéfiques de l'acétylcystéine peuvent être attribués à sa capacité à améliorer l'hémodynamique systémique et le transport de l'oxygène, bien que le mécanisme de ce phénomène n'ait pas encore été établi.

Toxicité du paracétamol:
A dose thérapeutique, le paracétamol est largement conjugué avec le sulfate et l'acide glucuronique tandis qu'une partie est métabolisée par le système du cytochrome P450 en un métabolite actif, la N-acétyl-p-benzoquinoneïmine ou NAPQI. Ce métabolite est ensuite conjugué, soit avec la cystéine, soit avec le glutathion, formant 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 médicaments qui induisent 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 idée 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
Administration orale
Chez l'homme, l'acétylcystéine est entièrement absorbée après administration orale. En raison du métabolisme de la paroi intestinale et de l'effet de *premier passage*, la biodisponibilité orale de l'acétylcystéine est très faible (environ 10 %). Aucune différence n'a été signalée entre les différentes formes pharmaceutiques. Chez les patients souffrant de diverses affections respiratoires ou cardiaques, la concentration plasmatique maximale est atteinte entre une et trois heures après l'administration, et les niveaux restent élevés pendant une période de 24 heures.

Administration intraveineuse comme antidote
Avec un protocole d'administration intraveineuse consistant en une dose de charge de 150 mg/kg en 15 minutes, suivie de 50 mg/kg en 4 heures et de 100 mg/kg au cours des 16 heures suivantes, les concentrations plasmatiques atteignent environ 500 mg/L (300-900 mg/L) après la dose de charge initiale. Par la suite, les concentrations plasmatiques diminuent rapidement et une concentration à l'état d'équilibre de 35 mg/L (10-90 mg/L) est atteinte en 12 heures environ.

Distribution
L'acétylcystéine est distribuée dans l'organisme tant sous forme non métabolisée (20%) que sous forme métabolisée (active) (80%) et se localise surtout au niveau du tissu hépatique, rénal, pulmonaire et au niveau des sécrétions bronchiques.
Le volume de distribution de l'acétylcystéine varie de 0,33 à 0,47 l/kg. La liaison aux protéines est d'environ 50 % quatre heures après la dose et diminue à 20 % après 12 heures.
Aucune information n'est disponible sur le passage de l'acétylcystéine à travers la barrière hémato-encéphalique et sur son excrétion dans le lait maternel.
L'acétylcystéine traverse le placenta.
L'acétylcystéine administrée est présente dans le plasma à l'état réduit ou oxydé et est soit libre (± 20 %), soit liée (± 80 %) aux protéines plasmatiques ou à d'autres thiols et groupes SH pour former des disulfures mixtes.

Biotransformation
L'acétylcystéine subit un métabolisme rapide et important dans la paroi intestinale et le foie après administration orale. La molécule résultante, la cystéine, est considérée comme le métabolite actif. Après cette transformation, l'acétylcystéine et la cystéine suivent la même voie métabolique.

Elimination
La clairance rénale représente 30 % de la clairance corporelle totale. Après administration orale, la demi-vie terminale de l'acétylcystéine est de 6,25 heures. Après administration intraveineuse d'une dose unique d'acétylcystéine, la concentration plasmatique d'acétylcystéine présente une décroissance poly-exponentielle avec une demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de 5,6 heures. La clairance rénale a été déterminée à 0,11 litre/h/kg, soit 30 % de la clairance corporelle totale.

Linéarité/non-linéarité
La pharmacocinétique de l'acétylcystéine est proportionnelle à la dose administrée dans l'intervalle de 200 à 3 200 mg/m^2 pour l'ASC et la C_{max}.

Population pédiatrique
La demi-vie terminale moyenne de l'acétylcystéine est plus longue chez les nouveau-nés (11 heures) que chez les adultes (5,6 heures).
Il n'y a pas de données disponibles pour les autres groupes d'âge.

Insuffisance hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, associée à une cirrhose alcoolique (score de Child-Pugh de 7 à 13) ou à une cirrhose biliaire primaire ou secondaire (score de Child-Pugh de 5 à 7), la demi-vie ($t_{1/2}$) a augmenté de 80 %, tandis que l'élimination a diminué de 30 % par rapport au groupe témoin.

Insuffisance rénale
Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients souffrant d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité pour la reproduction et le développement.
Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérigène de l'acétylcystéine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lysomucil 10%: édétate disodique, hydroxyde de sodium (jusqu'au pH 6,5), eau pour injection jusqu'à 3 ml.
Lysomucil 20%: édétate disodique, hydroxyde de sodium (jusqu'au pH 6,5), eau pour injection jusqu'à 25 ml.

6.2 Incompatibilités

Des conteneurs en verre ou en plastique doivent être utilisés pour l'administration du médicament.

Les produits contenant de l'acétylcystéine ne doivent pas être mélangés avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Lysomucil 10%: 5 ans.
Lysomucil 20%: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Lysomucil 10% solution: À conserver à l'abri de la lumière.
Lysomucil 20% solution: À conserver à température ambiante (15-25°C). À conserver à l'abri de la lumière.

La présence éventuelle d'une odeur sulfurée à l'ouverture de l'emballage du Lysomucil n'indique pas une altération du produit mais est propre à la substance médicamenteuse.
Voir la date de péremption sur l'emballage.
La date de péremption est indiquée sur l'emballage en regard du sigle « EXP ». Les deux premiers chiffres désignent le mois (dernier jour) et les quatre derniers l'année, à partir desquels le produit sera périmé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lysomucil 10% solution: boîte de 20 ampoules en verre brun de 3 ml.
Lysomucil 20% solution: boîte de 1 flacon en verre incolore de 25 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

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

Zambon N.V.
Avenue Bourgmestre E. Demunter 3
1090 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lysomucil 10% solution:
Belgique: BE027894
Luxembourg: 2004098407
1*20 AMP. 3 ML: 0068654

Lysomucil 20% solution:
Belgique: BE027885
Luxembourg: 2004098408
1*1 FL. 25 ML: 0345691

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

Date de première autorisation pour les 2 produits: 24/07/1968.
Date de dernier renouvellement pour les 2 produits: 17/09/2007.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation:.06/2024