

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Acetylcysteïn Sandoz 600 mg poudre pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 600 mg d'acétylcystéine.

Excipient à effet notable

Chaque sachet contient 2,0 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

Poudre blanche homogène avec un arôme de citron/miel.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement sécrétoytique des bronchopneumopathies chroniques et aiguës associées à des troubles de la formation et de l'évacuation du mucus chez l'adulte et l'adolescent de plus de 14 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les adultes et adolescents à partir de 14 ans doivent prendre 1 sachet une fois par jour (équivalant à 600 mg d'acétylcystéine par jour).

Mode d'administration

Après un repas, Acetylcysteïn Sandoz 600 mg poudre pour solution buvable doit être dissous dans au moins un demi-verre d'eau froide puis le verre doit être complété avec de l'eau chaude, mais non bouillante. La solution doit être mélangée et bue lorsque sa température est acceptable. Le mélange avec l'eau froide et l'eau chaude ne doit pas être inversé. La solution reconstituée doit être administrée immédiatement après sa préparation.

Durée d'utilisation

Acetylcysteïn Sandoz ne doit pas être administré au-delà de 4 à 5 jours sans avis médical.

Remarque :

La présence possible d'une odeur sulfureuse n'indique pas des altérations du produit mais est une caractéristique de l'ingrédient actif contenu dans cette préparation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En raison de sa forte concentration en substance active, Acetylcysteïn Sandoz 600 mg poudre pour solution buvable ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans. D'autres formes galéniques adaptées sont disponibles.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas très rares de réactions cutanées sévères, par ex. syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, ont été constatés en lien temporel avec l'utilisation d'acétylcystéine. Si des altérations cutanées ou muqueuses apparaissent, vous devez consulter immédiatement un médecin et l'utilisation de l'acétylcystéine doit être interrompue.

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 lors de l'utilisation de ce produit chez les patients ayant des antécédents d'ulcères, en particulier lors d'une administration concomitante d'autres médicaments ayant un effet irritant connu sur la muqueuse gastrique.

L'utilisation d'acétylcystéine, notamment en début de traitement, peut provoquer la liquéfaction et donc l'augmentation du volume des sécrétions bronchiques. Si le patient n'est pas capable d'expectorations suffisantes, des mesures appropriées (comme le drainage postural et l'aspiration) doivent être prises.

Des précautions doivent être prises chez ceux présentant une intolérance à l'histamine. Un traitement de longue durée doit être évité chez ces patients car l'acétylcystéine modifie le métabolisme de l'histamine et peut provoquer des symptômes d'intolérance (se traduisant par des céphalées, une rhinite vasomotrice, des démangeaisons).

Acetylcysteïn Sandoz contient du saccharose et du sodium

Ce médicament contient 2,0 g de saccharose par sachet. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Combinaison avec des antitussifs

L'utilisation concomitante d'acétylcystéine avec des antitussifs (médicament contre la toux) peut provoquer une congestion sécrétoire dangereuse due à la diminution du réflexe tussigène, de sorte qu'un diagnostic particulièrement précis est nécessaire pour ce traitement combiné.

Antibiotiques

Jusqu'à présent, les rapports concernant l'inactivation des antibiotiques (tétracyclines, aminoglycosides, pénicillines) par l'acétylcystéine font uniquement référence aux expériences *in vitro* dans lesquelles les substances concernées étaient directement mélangées. Néanmoins, pour des raisons de sécurité, les antibiotiques oraux doivent être administrés séparément et à intervalles d'au moins 2 heures. Le cefixime et le loracarbef ne sont pas concernés.

Charbon actif à hautes doses

L'utilisation de charbon actif peut réduire l'effet de l'acétylcystéine.

Acétylcystéine/trinitrate de glycéryle

L'administration conjointe d'acétylcystéine peut provoquer l'augmentation des effets vasodilatateurs et antiplaquettaires du trinitrate de glycéryle (nitroglycérine).

Si un traitement associant nitroglycérine et acétylcystéine est estimé nécessaire, tout signe d'hypotension potentielle, pouvant être grave et se manifester par des céphalées, doit être surveillé.

Altération des résultats des analyses de laboratoire

- L'acétylcystéine peut affecter le dosage colorimétrique des salicylés.
- Dans les tests urinaires, l'acétylcystéine peut influencer les résultats de recherche des corps cétoniques.

La dissolution de formulations d'acétylcystéine avec d'autres médicaments n'est pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

On ne dispose pas de données concernant les effets de l'acétylcystéine sur la fertilité humaine. Dans le cadre des études effectuées chez l'animal, aucun effet nocif sur la fertilité n'a été observé pour les doses thérapeutiques d'acétylcystéine (voir rubrique 5.3).

Grossesse

On ne dispose pas de données cliniques adéquates concernant l'utilisation de l'acétylcystéine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect concernant la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si possible, l'utilisation pendant la grossesse doit être évitée et ne doit avoir lieu qu'après une évaluation stricte du rapport bénéfice-risque.

Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion de l'acétylcystéine ou de ses métabolites dans le lait maternel. On ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité. L'utilisation durant l'allaitement ne devrait avoir lieu qu'après une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque.

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

L'acétylcystéine n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables repose sur les informations suivantes à propos des fréquences :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Liste tabulée des effets indésirables:

Classe de système d'organes	Effets indésirables			
	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminé
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité		Choc anaphylactique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes	
Affections du système nerveux	Maux de tête			
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes			
Affections cardiaques	Tachycardie			
Affections vasculaires			Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme, dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Vomissements, diarrhée, stomatite, douleurs abdominales, nausées	Dyspepsie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, éruptions cutanées, œdème angioneurotique, démangeaisons, exanthème			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre			Œdème facial
Investigations	Hypotension			

Dans de très rares cas, des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées en association temporelle

avec l'usage de l'acétylcystéine. Dans la majorité des cas rapportés, au moins un autre médicament qui pourrait avoir intensifié les effets mucocutanés décrits, était administré simultanément.

En cas de récurrence des lésions cutanées et muqueuses, un médecin doit être consulté sans tarder et l'utilisation d'acétylcystéine doit être immédiatement interrompue.

La diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine a été confirmée par diverses études. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas encore été éclaircie.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage toxique n'a été observé jusqu'à présent en association avec les formes pharmaceutiques orales d'acétylcystéine. Des volontaires ont été traités par une dose quotidienne de 11,6 g d'acétylcystéine pendant 3 mois sans observer d'effets indésirables sévères. Les doses orales jusqu'à 500 mg d'acétylcystéine par kg de poids corporel étaient tolérées sans symptômes d'intoxication.

a) Symptômes d'intoxication

Les surdosages peuvent entraîner des symptômes gastro-intestinaux, par ex. nausées, vomissements et diarrhée. Les jeunes enfants sont à risque d'hypersécrétion.

b) Mesures thérapeutiques en cas de surdosage

Si nécessaire, en fonction des symptômes.

L'expérience obtenue à partir du traitement intraveineux par acétylcystéine des intoxications au paracétamol est disponible chez l'homme avec des doses quotidiennes maximales allant jusqu'à 30 g d'acétylcystéine. L'administration intraveineuse de concentrations d'acétylcystéine très élevées a mené à des réactions anaphylactoïdes partiellement irréversibles, notamment en lien avec une administration rapide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments du rhume et de la toux ; mucolytiques
Code ATC : R05C B01

L'acétylcystéine est un dérivé de l'acide aminé cystéine. L'acétylcystéine possède un effet sécrétolytique et sécrétomoteur présent dans les voies respiratoires. On pense qu'elle rompt les ponts disulfures reliant les chaînes de mucopolysaccharides et qu'elle présente un effet

dépolymérisant sur les chaînes ADN (dans le mucus purulent). Ces mécanismes devraient permettre de diminuer la viscosité du mucus.

Un autre mécanisme de l'acétylcystéine reposerait sur la capacité de son groupe SH réactif à se lier aux radicaux chimiques et à les désactiver.

En outre, l'acétylcystéine contribue à l'augmentation de la synthèse de glutathion, ce qui est important pour la détoxification des substances toxiques. Ceci peut expliquer son effet d'antidote lors des intoxications au paracétamol.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'acétylcystéine est rapidement et presque totalement absorbée et métabolisée dans le foie en cystéine, son métabolite à action pharmacologique, ainsi qu'en diacétylcystéine, cystine et autres disulfures mixtes.

Distribution

En raison d'un effet de premier passage important, la biodisponibilité de l'acétylcystéine administrée par voie orale est très basse (environ 10 %). Chez l'homme, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 1 à 3 heures, avec une concentration plasmatique maximale du métabolite (cystéine) autour de 2 µmol/l. La liaison aux protéines de l'acétylcystéine a été déterminée à près de 50 %.

Biotransformation

L'acétylcystéine et ses métabolites sont présents sous trois formes différentes dans l'organisme : en partie sous forme libre, en partie liée aux protéines par ponts disulfures labiles et en partie sous forme d'acides aminés incorporés. L'acétylcystéine est excrétée presque exclusivement sous forme de métabolites inactifs (sulfates inorganiques, diacétylcystéine) via les reins. La demi-vie plasmatique de l'acétylcystéine est d'environ 1 heure et principalement déterminée par sa biotransformation hépatique rapide. Les troubles de la fonction hépatique entraînent donc des demi-vies plasmatiques prolongées pouvant aller jusqu'à 8 heures.

Élimination

Les études pharmacocinétiques sur l'administration intraveineuse d'acétylcystéine ont révélé un volume de distribution de 0,47 l/kg (au total) ou 0,59 l/kg (réduit) ; la clairance plasmatique a été déterminée à 0,11 l/h/kg (au total) et 0,84 l/h/kg (réduit), respectivement. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse s'élève à 30 à 40 minutes alors que l'excrétion suit une cinétique triphasée (phase alpha, phase bêta et phase terminale gamma).

L'acétylcystéine traverse le placenta et se retrouve dans le sang du cordon. Aucune information n'est disponible concernant son excrétion dans le lait maternel.

Aucune donnée n'est disponible concernant le comportement de l'acétylcystéine au niveau de la barrière hémato-encéphalique chez l'homme.

5.3 Données de sécurité préclinique

a) Toxicité aiguë

La toxicité aiguë obtenue dans les études sur l'animal est basse. Pour le traitement des surdosages, voir la rubrique 4.9.

b) Toxicité chronique

Les études sur diverses espèces animales (rat, chien) d'une durée allant jusqu'à un an n'ont pas montré d'altération pathologique.

c) Potentiel oncogène et mutagène

Aucun effet mutagène de l'acétylcystéine n'est attendu. Les tests *in vitro* se sont avérés négatifs.

Aucune étude sur le potentiel oncogène de l'acétylcystéine n'a été menée.

d) Toxicologie de la reproduction

Aucune malformation n'a été décelée dans les études d'embryotoxicité chez les lapins et les rats. Les études de fertilité et de toxicité périnatale et postnatale étaient négatives.

L'acétylcystéine traverse la barrière placentaire chez les rats et a été détectée dans le liquide amniotique. La concentration du métabolite L-cystéine est supérieure à la concentration plasmatique maternelle dans le placenta et chez le fœtus jusqu'à 8 heures maximum après administration orale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose

Acide ascorbique (E 300)

Saccharine sodique

Arôme citron (maltodextrine de maïs cireux, saccharose, amidon de maïs cireux modifié (E 1450), préparation aromatisante, substances aromatisantes, acide ascorbique (E 300))

Arôme miel (maltodextrine de maïs, amidon de maïs cireux modifié (E 1450), substances aromatisantes, préparation aromatisante)

6.2 Incompatibilités

La dissolution de formulations d'acétylcystéine avec d'autres médicaments n'est pas recommandée.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La solution reconstituée doit être administrée immédiatement après sa dissolution.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour solution buvable est conditionnée dans des sachets en papier polyéthylène aluminium et inséré dans un carton. Sachets contenant 3 g de poudre.

Présentations:

6, 10, 20, 30, 60, 90 sachets

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE449671

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

Date de première autorisation : 14 février 2014
Date de dernier renouvellement : 10 janvier 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2023
Approbation : 10/2023