

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Acetylcysteïn Sandoz 200 mg comprimés effervescents
Acetylcysteïn Sandoz 600 mg comprimés effervescents

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acetylcysteïn Sandoz 200 mg comprimés effervescents :
Chaque comprimé effervescent contient 200 mg d'acétylcystéine
Excipient(s) à effet notoire : sorbitol
Chaque comprimé effervescent contient 70 mg de lactose anhydre
4,3 mmol (99 mg) de sodium.

Acetylcysteïn Sandoz 600 mg comprimés effervescents :
Chaque comprimé effervescent contient 600 mg d'acétylcystéine
Excipient(s) à effet notoire : sorbitol
Chaque comprimé effervescent contient 70 mg de lactose anhydre
et 6,03 mmol (138,8 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent

Acetylcysteïn Sandoz 200 mg comprimés effervescents :
comprimé rond, blanc, lisse, barre de cassure sur une face, odeur de mûres
Le comprimé effervescent peut être divisé en doses égales.

Acetylcysteïn Sandoz 600 mg comprimés effervescents :
comprimé rond, blanc, lisse, barre de cassure sur une face, odeur de mûres
Le comprimé effervescent peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents :
Traitement sécréto-lytique des affections bronchopulmonaires aiguës et chroniques accompagnées de troubles de la formation et du transport des mucus chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans (comprimé entier) ou chez les enfants entre 2 et 5 ans (demi-comprimé).

Acétylcystéine Sandoz 600 mg comprimés effervescents :
Traitement sécréto-lytique des affections bronchopulmonaires aiguës et chroniques accompagnées de troubles de la formation et du transport des mucus chez les adultes et les adolescents à partir de 14 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sauf prescription contraire, les posologies suivantes sont recommandées pour Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents :

Adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus :

1 comprimé effervescent 2 à 3 fois par jour (équivalent à 400-600 mg d'acétylcystéine par jour)

Enfants et adolescents âgés de 6 à 14 ans :

1 comprimé effervescent 2 fois par jour (équivalent à 400 mg d'acétylcystéine par jour)

Enfants âgés de 2 à 5 ans :

½ comprimé effervescent 2 à 3 fois par jour (équivalent à 200-300 mg d'acétylcystéine par jour)

Sauf prescription contraire, les posologies suivantes sont recommandées pour Acétylcystéine Sandoz 600 mg comprimés effervescents :

Adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus :

½ comprimé effervescent 2 fois par jour ou 1 comprimé effervescent 1 fois par jour (équivalent à 600 mg d'acétylcystéine par jour)

Mode d'administration

Dissoudre les comprimés effervescents dans un verre d'eau et prendre après les repas.

Durée d'utilisation

Acétylcystéine Sandoz 200 mg ne doit pas être pris pendant plus de 4 à 5 jours sans avis médical.

Acétylcystéine Sandoz 600 mg ne doit pas être pris pendant plus de 4 à 5 jours sans avis médical.

4.3 Contre-indications

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

- Exacerbation sévère de l'asthme

- ulcération chronique du duodénum et de l'estomac

Étant donné la teneur élevée de substance active contenue dans Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents, les demi-comprimés d'Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 2 ans. La prise de comprimés entiers d'Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Étant donné la teneur élevée de substance active contenue dans Acétylcystéine Sandoz 600 mg comprimés effervescents, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 14 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas très rares de réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été rapportés en association temporelle avec l'usage de l'acétylcystéine. En cas de changements cutanés et muqueux d'occurrence nouvelle, consulter immédiatement un médecin et cesser la prise d'acétylcystéine.

Des précautions doivent être prises chez les patients atteints d'asthme bronchique, de même que chez les patients avec antécédents d'ulcères.

La prudence est également de mise pour les patients intolérants à l'histamine. Éviter le traitement à long terme chez ces patients, étant donné que l'acétylcystéine affecte le métabolisme de l'histamine et peut causer des symptômes d'intolérance (tels que les maux de tête, la rhinite vasomotrice, les démangeaisons).

Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents :

Chaque comprimé effervescent contient 4,3 mmol (99 mg) de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients soumis à un régime contrôlé en sodium (pauvre en sodium/pauvre en

sel).

Acétylcystéine Sandoz 600 mg comprimés effervescents :
Chaque comprimé effervescent contient 6,03 mmol (138,8 mg) de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients soumis à un régime contrôlé en sodium (pauvre en sodium/pauvre en sel).

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'alactasie ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient des traces de sorbitol. Les patients atteints des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

L'administration d'acétylcystéine peut, surtout si elle intervient à un stade précoce, causer une liquéfaction et donc à une augmentation du volume des sécrétions bronchiques. Si le patient ne parvient pas à en rejeter une quantité suffisante en toussant, il faut prendre des mesures appropriées, telles que le drainage postural et l'aspiration.

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

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

L'utilisation concomitante d'acétylcystéine avec des antitussifs (médicament contre la toux) peut causer une congestion dangereuse des sécrétions, puisqu'elle diminue le réflexe tussigène ; un diagnostic particulièrement prudent est donc nécessaire lors de la prescription d'une telle combinaison.

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.

La prise de charbon actif peut diminuer les effets de l'acétylcystéine.

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.

Modifications dans la détermination des paramètres de laboratoire

- L'acétylcystéine peut affecter l'analyse colorimétrique des salicylates.
- Dans les analyses d'urine, l'acétylcystéine peut influencer les résultats d'une détermination des corps cétoniques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans le cadre des études effectuées chez l'animal.

Grossesse

Les données cliniques sur les femmes enceintes exposées ne sont pas suffisantes pour l'acétylcystéine. Les études expérimentales chez l'animal ne suggèrent aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse, le développement foetal ou embryonnaire, l'accouchement ou le développement postnatal (voir aussi rubrique 5.3). L'acétylcystéine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'après une évaluation stricte du rapport bénéfice-risque.

Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion dans le lait maternel. L'acétylcystéine ne devrait être prise durant l'allaitement 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 aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

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

Affections du système immunitaire	Peu fréquentes Très rares	Réactions d'hypersensibilité Choc anaphylactique, réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes
Affections du système nerveux	Peu fréquentes	Maux de tête
Affections cardiaques	Peu fréquentes	Tachycardie

Affections vasculaires	Peu fréquentes Très rares	Hypotension Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rares	Dyspnée, bronchospasme – surtout chez les patients ayant un système bronchique hyperréactif dans les cas d’asthme bronchique
Affections gastro-intestinales	Peu fréquentes Rares	Stomatite, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquentes	Urticaire, éruptions cutanées, oedème angioneurotique, démangeaisons, exanthème
Affections de l’oreille et du labyrinthe	Peu fréquentes	Acouphènes
Troubles généraux et anomalies au site d’administration	Peu fréquents Fréquence indéterminée	Fièvre Œdème facial

L’occurrence très rare de réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell a été rapportée en association temporelle avec l’usage de l’acétylcystéine. Dans la majorité des cas rapportés, au moins un autre médicament était administré simultanément, ce qui pourrait avoir augmenté les effets mucocutanés décrits.

En cas de récurrence de lésions cutanées et muqueuses, consulter immédiatement un médecin et cesser la prise d’acétylcystéine.

Par ailleurs, ces cas rares d’hémorragies associées à l’administration d’acétylcystéine ont été rapportés, en partie avec des réactions hypersensibles. Une diminution de l’agrégation plaquettaire en présence d’acétylcystéine a été confirmée par différentes études. La pertinence clinique n’est pas encore claire à ce jour.

Déclaration d’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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage toxique n'a été constaté à ce jour pour l'acétylcystéine par voie orale. Des sujets volontaires ont été traités avec des doses de 11,6 g d'acétylcystéine par jour pendant 3 mois sans effets indésirables graves. Des doses d'acétylcystéine jusqu'à 500 mg par kg de poids corporel étaient supportées sans symptômes d'empoisonnement.

Symptômes d'empoisonnement

Le surdosage peut causer des symptômes gastro-intestinaux comme la nausée, le vomissement, la diarrhée. Chez les bébés, il y a risque d'hypersécrétion.

Prise en charge d'un surdosage

Traitement des symptômes selon le besoin.

On dispose d'expériences acquises lors du traitement de l'empoisonnement au paracétamol au moyen d'acétylcystéine par voie intraveineuse, à des doses atteignant 30 g d'acétylcystéine par jour. L'administration par voie intraveineuse de doses extrêmement élevées d'acétylcystéine déclenchait des réactions de type anaphylactoïde, partiellement irréversibles, en particulier en cas d'administration rapide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicament contre la toux et les refroidissements ; mucolytiques, code ATC : R05C B01

L'acétylcystéine est un dérivé de la cystéine, un acide aminé. L'action de l'acétylcystéine est sécrétolytique et sécrétomotrice dans le domaine des voies respiratoires. Le mode d'action discuté est la séparation des ponts disulfure entre les chaînes de mucopolysaccharides et une dépolymérisation de l'ADN dans le mucus purulent). Ce seraient ces mécanismes qui diminueraient la viscosité du mucus.

Un autre mécanisme d'action proposé pour l'acétylcystéine est basé sur la capacité de son groupe SH réactif à lier des radicaux, c'est-à-dire à les détoxifier.

Par ailleurs, l'acétylcystéine contribue à augmenter la synthèse du glutathion, importante pour la détoxification des substances nocives. Ceci peut expliquer son effet d'antidote contre l'empoisonnement par le paracétamol.

Pour l'acétylcystéine administrée à titre préventif, on a décrit un effet de protection contre la fréquence et la gravité des exacerbations bactériennes chez les patients atteints de bronchite/ mucoviscidose chronique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration par voie orale, l'acétylcystéine est absorbée rapidement et presque complètement, et métabolisée dans le foie ; les produits sont la cystéine, qui est le métabolite ayant l'activité pharmacologique, ainsi que la diacétylcystine, la cystine et différents autres disulfures.

Distribution

L'effet de premier passage étant prononcé, la biodisponibilité de l'acétylcystéine prise par voie orale est très faible (environ 10%). Chez l'humain, le taux plasmatique maximal est atteint au bout de 1 à 3 heures, le taux plasmatique maximal du métabolite, la cystéine, étant de l'ordre de 2 µmol/l. Le taux de liaison aux protéines-support a été mesuré aux alentours de 50%.

Biotransformation

L'acétylcystéine et ses métabolites se trouvent dans l'organisme sous trois formes distinctes : sous forme libre, sous forme liée à des protéines par des ponts disulfures labiles, et sous forme incorporée dans des acides aminés. L'acétylcystéine est excrétée presque uniquement sous forme de métabolites inactifs (sulfures inorganiques, diacétylcystine) par voie rénale. La demi-vie plasmatique de l'acétylcystine est d'environ 1 heure, et principalement déterminée par sa rapide biotransformation dans le foie. Les troubles de la fonction hépatique entraînent par conséquent la prolongation de la demi-vie plasmatique, qui peut atteindre 8 heures.

Élimination

Les études pharmacocinétiques sur l'acétylcystéine par voie intraveineuse indiquent un volume de distribution de 0,47 l/kg (total) ou 0,59 l/kg (réduit) ; la clairance plasmatique a été mesurée à 0,11 l/h/kg (totale) et 0,84 l/h/kg (réduite). La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse est de 30 à 40 minutes, et l'excrétion suit une cinétique triphasée (phase alpha, bêta et gamma terminale).

L'acétylcystéine traverse la barrière placentaire et est détectée dans le sang du cordon ombilical. On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion dans le lait maternel.

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement de l'acétylcystéine au niveau de la barrière hématoencéphalique chez l'humain.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë trouvée dans les expériences sur les animaux est faible. Pour le traitement du surdosage, voir la rubrique 4.9.

Toxicité chronique

Des études sur différents animaux (rat, chien) d'une durée jusqu'à une année n'ont pas montré d'altérations pathologiques.

Potentiel oncogène et mutagène

Il n'y a pas d'effets mutagènes à attendre de l'acétylcystéine. Un test *in vitro* s'est avéré négatif.

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

Toxicité pour la reproduction

Aucune malformation n'a été constatée lors des études d'embryotoxicité chez le lapin et le rat. Les études sur la toxicité pour la fécondité et la toxicité périnatale et postnatale se sont avérées négatives.

L'acétylcystéine traverse la barrière placentaire chez le rat et est détectée dans liquide amniotique. La concentration du métabolite, la L-cystéine, est plus élevée que la concentration plasmatique maternelle dans le placenta et le fœtus jusqu'à 8 heures après l'administration par voie orale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétylcystéin Sandoz 200 mg comprimés effervescents :

Acide citrique anhydre

Hydrogénocarbonate de sodium

Carbonate de sodium anhydre

Mannitol

Lactose anhydre

Acide ascorbique

Citrate de sodium,
Saccharine sodique

Arôme mûre « B » (contient : vanilline, maltodextrine, gluconolactone, sorbitol, silice colloïdale anhydre, mannitol, carbonate de magnésium)

Acetylcystein Sandoz 600 mg comprimés effervescents :

Acide citrique anhydre
Hydrogénocarbonate de sodium
Carbonate de sodium anhydre
Mannitol
Lactose anhydre
Acide ascorbique
Cyclamate de sodium
Saccharine sodique
Citrate de sodium 2 H₂O

Arôme mûre « B » (contient : vanilline, maltodextrine, gluconolactone, sorbitol, silice colloïdale anhydre, mannitol, carbonate de magnésium)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Acetylcystein Sandoz 200 mg comprimés effervescents :

En tube : 2 ans
En sachet : 3 ans

Acetylcystein Sandoz 600 mg comprimés effervescents :

sachets : 3 ans
tubes : 3 ans
Durée de conservation lors de l'utilisation :
Après la première ouverture : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents :
tubes : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C
Conserver le tube soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
sachets : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

Acétylcystéine Sandoz 600 mg comprimés effervescents :
tubes : Conserver le tube soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
tubes et sachets : Ce médicament n'exige pas de température de conservation particulière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents :

- Tubes en polypropylène fermés par un bouchon en polyéthylène avec dessicatif (tamis moléculaire)
- sachets scellés en feuille laminée triple aluminium-papier

Taille des conditionnements :

Acétylcystéine Sandoz 200 mg comprimés effervescents :
tubes : 20 comprimés effervescents
sachets : 20, 40, 50, 80, 100 comprimés effervescents

Acétylcystéine Sandoz 600 mg comprimés effervescents :
- Tubes en polypropylène fermés par un bouchon en polyéthylène avec dessicatif (gel de silice et tamis moléculaire)
- sachets scellés en feuille laminée triple aluminium-papier

Taille des conditionnements :

Acétylcystéine Sandoz 600 mg comprimés effervescents :
tubes : 10, 20, 30, 60 comprimés effervescents
sachets : 10, 20, 30, 50, 60 comprimés effervescents

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 MARCHÉ

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

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

200 mg: BE459537 (tube) – BE459502 (sachet)

600 mg: BE459546 (tube) – BE459511 (sachet)

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

Date de première autorisation : 19/06/2014

Date de renouvellement de l'autorisation : 14/09/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2018

Approbation : 03/2019