

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT****MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Acétylcystéine ..... 600 mg

Pour un comprimé effervescent.

Excipient à effet notoire : bicarbonate de sodium (E500) (équivalent à 115 mg de sodium)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés effervescents ronds, plats, blancs à jaunâtres.

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1. Indications thérapeutiques**

MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose est indiqué chez l'adulte.

Ce médicament est indiqué pour le traitement des troubles de la sécrétion au niveau des voies respiratoires, lorsqu'une diminution de la viscosité des sécrétions bronchiques est nécessaire pour faciliter l'expectoration, en particulier au cours de la bronchite aiguë.**4.2. Posologie et mode d'administration****Posologie**

Adultes : 1 comprimé effervescent de 600 mg une fois par jour

Les patients ayant un réflexe de toux supprimé (patients âgés et affaiblis), il est recommandé de prendre le comprimé effervescent le matin.

**Population pédiatrique**

MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 2 ans (voir rubrique 4.3).

MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent ne doit pas être utilisé chez les enfants et l'adolescent de moins de 18 ans. D'autres formes et puissances d'acétylcystéine sont mieux adaptés pour ce groupe de patients.

**Mode d'administration***Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.*

MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose doit être dissous dans un demi-verre d'eau. Cette solution doit être consommée immédiatement.

L'acétylcystéine est un traitement symptomatique et ne doit pas être utilisée plus de 14 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.

Enfants de moins de 2 ans.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La prudence est de mise chez les patients souffrant d'un ulcère gastroduodénal actif ou avec des antécédents d'un ulcère, surtout quand ils utilisent d'autres médicaments en mêmes temps connus pour un risque d'irritation de la muqueuse du tract gastro-intestinal.

Les patients souffrant d'asthme bronchique doivent être observés de près pendant la thérapie. L'utilisation d'acétylcystéine doit être arrêtée immédiatement quand un bronchospasme se produit, et il faudra prendre contact avec un médecin

Dans de très rares cas, l'apparition des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportées en association temporelle avec l'utilisation d'acétylcystéine. Dans la plupart des cas, au moins un médicament co-suspect a pu être identifié, plus susceptible d'être l'agent causal du syndrome cutanéomuqueux. En cas de nouvelles modifications de la peau ou des muqueuses, il convient de consulter un médecin et d'interrompre immédiatement le traitement par acétylcystéine.

En particulier au début du traitement par acétylcystéine, les sécrétions bronchiques peuvent se liquéfier et augmenter de volume. Si le ou la patient(e) n'est pas capable de cracher efficacement la sécrétion, il faudra procéder à un drainage postural et une broncho-aspiration.

L'acétylcystéine peut avoir un effet modéré sur le métabolisme de l'histamine. Par conséquent, ce médicament doit être appliqué avec précaution dans le traitement de longue durée des patients présentant une intolérance à l'histamine, car des symptômes d'intolérance peuvent survenir (maux de tête, rhinite vasomotrice et démangeaisons).

Une légère odeur de soufre n'indique pas une altération du médicament, c'est une caractéristique de l'agent actif même.

Ce médicament contient 115 mg de sodium par comprimé effervescent, sous la forme de bicarbonate de sodium. Cela équivaut à 5,75% de l'apport alimentaire quotidien maximal de 2g de sodium recommandé pour un adulte.

### **Population pédiatrique**

Les mucolytiques peuvent causer une obstruction des voies respiratoires chez les enfants de moins de 2 ans en raison des caractéristiques physiologiques des voies respiratoires dans cette tranche d'âge. La capacité à expectorer les mucosités bronchiques peut être limitée. Par conséquent, les mucolytiques ne doivent pas être administrés aux enfants de moins de 2 ans (voir la rubrique 4.3)

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### **Associations déconseillées**

Il est déconseillé de dissoudre MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose avec d'autres médicaments.

### **Associations contre-indiquées**

Les médicaments antitussifs et les mucolytiques tels que l'acétylcystéine ne doivent pas être administrés simultanément, car la réduction du réflexe de toux peut entraîner une accumulation de sécrétions bronchiques.

Le charbon actif peut réduire l'effet de l'acétylcystéine en rapport avec l'absorption réduite.

### **Associations à prendre en compte**

L'inactivation des antibiotiques par l'acétylcystéine jusqu'à maintenant a été rapportée uniquement pour les tests in vitro, où les substances pertinentes sont directement mélangées. Il est toutefois conseillé de prendre les éventuels antibiotiques oraux deux heures avant ou après l'acétylcystéine. Cela ne s'applique pas au Loracarbef.

L'acétylcystéine peut renforcer l'effet vasodilatateur de la nitroglycérine. La prudence est de mise.

L'utilisation concomitante d'acétylcystéine et de carbamazépine peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de carbamazépine avec un risque accru de crises d'épilepsie

### **Population pédiatrique**

Les études d'interaction ont été menées sur les populations adultes uniquement.

### **Interactions avec les tests de laboratoire**

L'acétylcystéine peut avoir un effet sur la valeur des déterminations colorimétriques de salicylate.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Les données concernant l'utilisation de l'acétylcystéine chez les femmes enceintes sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose, peut être envisagée si elle est cliniquement nécessaire.

### **Allaitement**

Nous ne disposons pas d'informations concernant le transfert de l'acétylcystéine/métabolites dans le lait maternel. Il n'y a pas d'effets connus de l'acétylcystéine chez les enfants allaités des femmes suivant le traitement.

MUCODRILL 600 mg SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré au sucralose peuvent être consommés pendant l'allaitement..

### **Fertilité**

Nous ne disposons pas d'informations concernant l'effet de l'acétylcystéine sur la fertilité humaine. Les essais sur les animaux n'ont démontré aucun effet nocif sur la fertilité, si le dosage recommandé est appliqué (voir la rubrique 5.3)

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

L'acétylcystéine n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

#### 4.8. Effets indésirables

Récapitulatif du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents de l'administration orale d'acétylcystéine sont de nature gastro-intestinale. Des réactions d'hypersensibilité, notamment un choc anaphylactique, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, un bronchospasme, une tachycardie, angio-œdème, une éruption cutanée et un prurit, ont été signalées moins fréquemment.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Dans le tableau suivant, les effets indésirables sont répartis en fonction des classes de systèmes d'organes et de fréquence (peu fréquent (?1/1.000 à 1/100), rare (?1/10.000 à 1/1000), très rare (1/10000) et indéterminé (impossible de déterminer à l'aide des données disponibles)).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité

Système d'organes	Effet secondaire			
	Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100)	Rare (? 1/10.000 à 1/1.000)	Très rare ( 1/10.000)	Indéterminé
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité*		Choc anaphylactique, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes	
Troubles du système nerveux	Maux de tête			
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes			
Maladies cardiaques	Tachycardie			
Troubles vasculaires			Hémorragies	
Maladies du système respiratoire, du thorax et du médiastin		Bronchospasme, dyspnée		

Troubles gastro-intestinaux	Stomatite, douleurs abdominales, nausées vomissements, diarrhée (voir rubrique 4.4)	Dyspepsie	
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Urticaire, éruption cutanée, angio-œdème prurit		Œdème du visage
Troubles généraux et atteintes au site d'administration	Pyrexie		
Études	Tension sanguine diminuée (voir rubrique 4.5)		Agrégation plaquettaire diminuée*

\* voir : « Description des effets indésirables sélectionnés »

#### Description des effets indésirables sélectionnés

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

### **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

### **4.9. Surdosage**

Les sujets volontaires ont été traités avec une dose de 11,2 g d'acétylcystéine par jour pendant trois mois sans qu'aucun effet secondaire grave ne soit observé.

Les doses orales de jusqu'à 500 mg d'acétylcystéine par kg de poids corporel sont tolérées sans aucun signe d'intoxication.

### **Symptômes**

Le surdosage peut produire des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée.

## **Traitement en cas de surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique contre l'acétylcystéine, et le traitement est symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Mucolytiques, Code ATC : R05C B01**

#### **Mécanisme d'action / Effets pharmacodynamiques**

L'acétylcystéine est un mucolytique qui diminue la viscosité du mucus bronchial.

L'effet mucolytique s'explique par la dépolymérisation qui rompt les ponts disulfures entre les macromolécules du mucus

D'autres propriétés incluent : réduction de l'hyperplasie induite des cellules du mucus, augmentation de la production de substances tensioactives par stimulation des pneumocytes de type II, stimulation de l'activité mucociliaire, entraînant une amélioration de la clairance mucociliaire.

L'acétylcystéine est également un précurseur du glutathion, car elle est un dérivé de la cystéine, un acide aminé naturel. La cystéine sert de substrat à la synthèse du glutathion.

Outre sa capacité à normaliser l'état de déplétion en glutathion, l'acétylcystéine peut se conjuguer avec divers composés toxiques.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption**

Chez l'humain, l'acétylcystéine est complètement absorbée après l'administration orale. En raison du métabolisme de la paroi intestinale et de l'effet de premier passage, par lequel le métabolite actif cystéine est formé, la biodisponibilité de l'acétylcystéine après prise orale est très faible (environ 10 %). Aucune différence n'a été constatée entre les différentes formes pharmaceutiques, telles que les cachets, les comprimés effervescents et les granulés de boissons.

Chez patients atteints de différentes maladies respiratoires ou cardiaques, la concentration maximale du plasma est réalisée entre deux et quatre heures après l'administration et elle varie entre 2,6 et 6,3 µg/ml. Pendant une période de 6 heures, les concentrations correspondent aux valeurs C<sub>max</sub>, et elles étaient toujours élevées 24 heures après l'administration.

#### **Distribution**

L'acétylcystéine est distribuée sous forme non métabolisée (20 %) et sous forme métabolisée (active) (80 %) et se retrouve principalement dans le foie, les reins, les poumons et les 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 l'ingestion et diminue à 20 % après 12 heures

#### **Biotransformation**

L'acétylcystéine subit un métabolisme rapide et important dans la paroi intestinale et le foie après administration orale.

Les autres composants sont : la cystéine, principal métabolite actif, et la diacétylcystine, un métabolite inactif. Après cette phase de transformation, l'acétylcystéine et la cystéine partagent la même voie métabolique.

### **Elimination**

La clairance rénale peut représenter environ 30 % de la clairance corporelle totale. Après administration orale, la demi-vie terminale de l'acétylcystéine totale est de 6,25 (4,59 – 10,6) heures.

Une fonction hépatique diminuée peut résulter en une demi-vie prolongée de l'acétylcystéine.

### **Linéarité/Non-linéarité**

La pharmacocinétique de l'acétylcystéine est proportionnelle à la dose administrée, dans une fourchette de doses comprise entre 200- 3200 mg/m<sup>2</sup> pour l'ASC et la Cmax.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Bicarbonate de sodium (E500) (équivalent à 115 mg de sodium), acide citrique (E330), sucralose (E955), arôme orange (gomme arabique (E414), butylhydroxyanisole (E320), acide citrique monohydraté (E330), maltodextrine).

### **6.2. Incompatibilités**

L'acétylcystéine peut dégrader le caoutchouc et les métaux (entre autres, le fer, le nickel, le cuivre). Il est recommandé d'utiliser des systèmes d'administration en verre et/ou en plastique lors de l'administration par sonde nasogastrique ou nasogastrique.

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

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

Tube contenant 6 comprimés : Après première ouverture, ce médicament doit être conservé maximum 10 jours.

Tube contenant 10 comprimés : Après première ouverture, le médicament doit être conservé maximum 90 jours.

Tube contenant 20 comprimés : Après première ouverture, ce médicament doit être conservé maximum 20 jours.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation après première ouverture, voir rubrique 6.3.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les tubes sont conditionnés dans des boîtes en carton.

Boîte en carton contenant 6, 10, 12, 20 ou 30 comprimés effervescents.

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes thermoformées aluminium-aluminium ou dans un tube (propylène) avec bouchon en polyéthylène et agent déshydratant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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**

**ALPEX PHARMA (IRL) LIMITED**

THE GABLES,

TORQUAY ROAD. DUBLIN

DUBLIN 18, D18 A2N7

IRLANDE

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

- 34009 278 260 4 7 : 6 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 278 261 0 8 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 278 262 7 6 : 6 comprimés en tube (propylène) avec bouchon (PE).
- 34009 278 263 3 7 : 10 comprimés en tube (propylène) avec bouchon (PE).
- 34009 586 439 5 8 : 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 440 3 0 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 442 6 9 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 586 443 2 0 : 12 comprimés en tube (propylène) avec bouchon (PE).
- 34009 586 444 9 8 : 20 comprimés en tube (propylène) avec bouchon (PE).
- 34009 586 445 5 9 : 30 comprimés en tube (propylène) avec bouchon (PE).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**



[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament non soumis à prescription médicale.