

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluimucil Antibiotic 405 mg/4 ml, solution pour nébulisation/solution pour instillation endotrachéobronchique, poudre et solvant pour solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol.

Un flacon de poudre lyophilisée contient

- 405 mg d'acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol (équivalent à 250 mg de thiamphénicol et à 114 mg d'acétylcystéine).

Fluimucil Antibiotic, solution pour nébulisation/solution pour instillation endotrachéobronchique, poudre et solvant pour solution contient par 4 ml :

- 3,20 mg méthylparahydroxybenzoate (E218)
- 0,80 mg propylparahydroxybenzoate (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour nébulisation/solution pour instillation endotrachéobronchique, poudre et solvant pour solution.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Usage locale dans les affections respiratoires qui s'accompagnent de sécrétions visqueuses et auxquelles se superposent des infections causées par des germes sensibles au thiamphénicol.
- Comme thérapie adjuvante, plus spécifiquement dans la thérapie aérosol (par nébuliseur), comme traitement complémentaire des infections du sinus nasal.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

1. Administration en aérosol: 2 à 4 ml par séance de nébulisation, 1 à 2 fois par jour.
2. Instillations endolaryngées, trachéales et bronchiques: 2 à 4 ml par instillation, 2 à 3 fois par jour.
3. Lavage des cavités opératoires (O.R.L.), posologie moyenne: 2 à 4 ml par lavage.

Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire pour les différentes catégories d'âge.

Note

- L'instillation endo-bronchique sera pratiquée exclusivement par un médecin.
- Au cas où aucune amélioration clinique ne survient dans les délais attendus après l'administration de Fluimucil Antibiotic, une réévaluation clinique est toujours nécessaire.
- Les doses maximales qui peuvent être utilisées sont 4 ml à la fois et 12 ml par 24 heures.

- La durée de traitement maximale est de 10 jours.

Mode d'administration

La solution s'obtient en ajoutant le solvant à la poudre lyophilisée. Ensuite, bien agiter et attendre jusqu'à ce que la solution s'éclaircisse.

La solution ainsi préparée reste stable durant 10 jours si elle est conservée au frigo (2-8°C).

1. Par aérosolthérapie (par nébuliseur)

- La nébulisation du Flui mucil Antibiotique doit se faire au moyen d'un aérosol, appareil qui doit pouvoir produire une quantité maximale de particules du calibre souhaité (3-20 microns).
- Une bonbonne d'air comprimé ou un compresseur peuvent être utilisés.
- 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.
- Les petits appareils ménagers tels que poires à nébuliser ou nébuliseurs à main ne peuvent pas être utilisés.

2. Instillations

- a) L'antibiotique local Flui mucil Antibiotique peut être instillé directement dans les cavités tubaires et opératoires.
- b) Les instillations trachéales et bronchiques peuvent se faire en introduisant une sonde ou un petit cathéter dans la trachée. La solution sera instillée au moyen d'une seringue reliée à la sonde ou au cathéter.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique:

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, il est recommandé qu'un traitement mucolytique et antibiotique soient effectués séparément. Chez ces patients, les doses de thiamphénicol devraient être réduites en fonction de la diminution de la clairance de la créatinine. Depuis la glucuronisation est sans importance pour le thiamphénicol, il peut également être utilisé en cas d'insuffisance ou d'immaturité hépatique. L'immaturité fonctionnelle rénale demande une certaine prudence chez les prématurés et nouveau-nés, nés à terme (posologie ne peut pas dépasser 25 mg/kg).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol, au thiamphénicol ou à l'acétylcystéine, ou à l'un des excipients de la poudre ou du solvant mentionnés à la rubrique 6.1.
- Dépression médullaire préexistante.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Le Flui mucil Antibiotique est destiné seulement à l'utilisation locale et ne peut en aucun cas être administré per os, en intraveineux ou en intramusculaire.
L'administration systémique de thiamphénicol peut causer des dyscrasies sanguines transitoires (voir rubrique 4.8). Ces troubles sont réversibles et dose-dépendants. Ils sont plus graves et prolongés en cas d'un surdosage ou traitement prolongé, en particulier en cas d'insuffisance rénale ou de dépression de la moelle osseuse préexistante.
- Thiamphénicol peut seulement être utilisé contre des organismes sensibles et son utilisation pour des infections banales ou pour la prophylaxie doit être évitée.
- La durée d'administration de thiamphénicol doit être limitée à la période minimale nécessaire pour le traitement de l'infection du patient. Un traitement avec Flui mucil Antibiotique ne peut pas dépasser 10

jours consécutifs. Si une durée de traitement plus longue est nécessaire, les valeurs hématologiques doivent être testées périodiquement et, le cas échéant, le traitement doit être interrompu.

- Si une prolongation de l'effet mucolytique est nécessaire après un traitement efficace de l'infection des voies respiratoires, ceci peut être obtenu par l'administration des médicaments avec comme ingrédient unique l'acétylcystéine.
- En cas de fluidification trop rapide des exsudats chez les sujets présentant une dépression du réflexe de la toux et une force d'expectoration insuffisante, il est possible qu'une aspiration endobronchique doive être effectuée en urgence.
- Les lavages intra-auriculaires transtympaniques se feront avec prudence et sous contrôle médical.
- La prudence est de rigueur lors de l'administration en aérosol chez des patients asthmatiques ou en cas de très grave insuffisance respiratoire. Acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol peut entraîner des bronchospasmes chez des patients asthmatiques. Ces patients doivent être surveillés étroitement et en cas des bronchospasmes, le traitement doit être interrompu et, le cas échéant, redémarré après l'administration des bronchodilatateurs.
- La dose de thiamphénicol doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2). En outre, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, il est conseillé de séparer le traitement antibiotique avec le traitement mucolytique.
- L'administration d'acétylcystéine, en particulier au début du traitement, peut fluidifier les sécrétions bronchiques et augmenter leur volume. Si le patient n'est pas capable d'expectorer efficacement, un drainage postural et bronchoaspiration doivent être effectués.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle, qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) et dans des cas exceptionnels provoquer des bronchospasmes.
- Le thiamphénicol doit être évité chez les patients présentant un déficit en G6PD, sauf si le bénéfice potentiel est considéré comme supérieur au risque possible. Dans ce cas, la survenue potentielle d'une hémolyse doit être surveillée.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité de prise, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

- Le Flui mucil Antibiotic peut être administré simultanément avec des bronchodilatateurs, des vasoconstricteurs et d'autres produits pharmaceutiques usuellement employés.
- Le thiamphénicol étant un antibiotique bactériostatique, il est déconseillé de l'associer avec un antibiotique locale bactéricide car leurs actions s'antagonisent.
- Bien que thiamphénicol n'est pas métabolisé dans le foie et qu'on ne prévoit donc pas une influence des médicaments qui induisent des enzymes hépatiques, il est signalé qu'il est lui-même un inhibiteur des enzymes microsomaux hépatiques et peut donc affecter le métabolisme des autres médicaments.
- Il n'y a pas de données disponibles sur les interactions avec les tests de laboratoire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Bien que l'absorption de thiamphénicol et de l'acétylcystéine soit nulle ou minimale, l'administration de Fluimucil Antibiotic chez la femme enceinte ou allaitante se fera avec prudence et sous contrôle médical.

Grossesse

Il y a une quantité limitée de données (moins de 300 issues de la grossesse) sur l'utilisation d'acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol chez des femmes enceintes.

Aucun effet tératogène et aucun effet sur les paramètres postnatals n'ont été observés en ce qui concerne le traitement. Des études sur la reproduction animale ont montré une embryotoxicité et il existe des preuves que le thiamphénicol systémique traverse la barrière placentaire. L'utilisation de thiamphénicol glycinate acétylcystéine acide est donc déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Le thiamphénicol/les métabolites systémiques sont excrétés dans le lait maternel à un point tel que des effets sur les nouveau-nés/nourrissons allaités sont probables. Le médecin doit décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir de Fluimucil Antibiotic en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Des études de toxicité chronique et de fertilité chez l'animal ont montré une inhibition dose-dépendante de la spermatogenèse. Fertilité récupérée en fonction de la dose administrée et de la durée du traitement.

Les données animales montrent ces effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Les données cliniques sur la fertilité masculine et féminine ne sont pas disponibles.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines avec acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol ni avec thiamphénicol ou acétylcystéine testés individuellement. Nous ignorons si Fluimucil Antibiotic a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le pourcentage des cas où un certain effet indésirable est possible, est repris ci-dessous: Très fréquent: $\geq 1/10$; fréquent: $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$, très rare: $< 1/10000$; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classes de systèmes d'organes | Terme préféré | Fréquence |
|--|---|------------------|
| Affections du système immunitaire | Hypersensibilité: irritation, allergie | Indéterminée |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Bronchospasmes chez les patients asthmatiques* | Peu fréquent |
| | Bronchospasmes, rhinorrhée | Rare |
| | Cedème laryngé | Indéterminée |
| Affections gastro-intestinales | Plaintes gastro-intestinales, stomatite | Rare |
| | Nausées | Indéterminée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Eruptions cutanées (rash), urticaria, anaphylaxie | Rare |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Dépression réversible de la moelle osseuse | Rare |

*Lors de l'administration en aérosol, des bronchospasmes pourraient survenir chez les sujets particulièrement sensibles comme par exemple les asthmatiques. Par conséquent, il s'avère nécessaire de

surveiller ces patients et de maîtriser le bronchospasme éventuel par l'administration d'un bronchodilatateur avec action rapide et en arrêtant le traitement.

Bien que, suite à l'administration locale du Fluimucil Antibiotique, aucun taux sanguin significatif n'ait pu être mesuré et qu'aucun cas de troubles hématologiques n'ait été rapporté, il faut toutefois tenir compte d'un risque très improbable de dépression réversible de la moelle osseuse. Cette dépression de la moelle osseuse a été décrite après une utilisation prolongée et systémique de thiamphénicol.

Population pédiatrique

Selon les études cliniques et la surveillance post-commercialisation, il n'y a aucune différence cliniquement significative dans la nature, fréquence, gravité et réversibilité des effets indésirables entre le profil de sécurité des populations adultes et des pédiatriques, ou des autres groupes d'âge concernés.

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

Vu la faible quantité de produit résorbé au niveau sanguin tout risque de surdosage après utilisation locale est pratiquement exclu. Jusqu'à présent, aucun cas de surdosage de Fluimucil Antibiotique chez les adultes et les patients pédiatriques n'a été rapporté.

On ne peut jamais exclure la possibilité d'une ingestion du Fluimucil Antibiotique par voie orale par imprudence ou distraction. Même dans ces cas, le risque de surdosage est pratiquement nul, vu le conditionnement et la concentration du produit actif.

Les symptômes de surdosage ne diffèrent pas des effets indésirables déjà décrites et des problèmes non spécifiques possibles attribuables aux surdoses des antibiotiques à large spectre (dysmicrobismes, superinfections)

Symptômes aigus: troubles de la digestion.

Symptômes chroniques : altérations hématologiques.

Traitement: - symptomatique (lavage gastrique)

- examen de la formule sanguine (après environ 10 jours).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Thiamphénicol, combinaisons; Code ATC: J01BA52

L'acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol est une molécule qui associe les propriétés locales et fluidifiantes de l'acétylcystéine sur les sécrétions bronchiques et les propriétés antibactériennes du thiamphénicol. L'activité mucolytico-antibiotique du Fluumucil Antibiotic aide à briser le cercle vicieux formé par la présence de sécrétions visqueuses et infectées car une action plus efficace de l'antibiotique peut être obtenue grâce à la déterSION des exsudats.

1. L'acétylcystéine est libérée par hydrolyse d'acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol:
L'acétylcystéine est une substance mucolytique de la classe des thiols. L'activité mucolytique de l'acétylcystéine, administrée par nébulisation ou instillation, est liée au groupe thiol libre qui provoque la rupture des ponts disulfides des mucoprotéines et des macromolécules d'acide nucléique. De ce fait l'acétylcystéine a un effet favorable sur les propriétés rhéologiques des sécrétions muqueuses et mucopurulentes en diminuant leur viscoélasticité.
2. Le thiamphénicol est libéré à partir du glycinate de thiamphénicol lui-même libéré par hydrolyse d'acétylcystéinate de glycinate de thiamphénicol.
Le thiamphénicol développe une activité essentiellement bactériostatique par inhibition de la synthèse des protéines au niveau des ribosomes

Microbiologie

| | MIC ₅₀ µg/ml (in vitro) | MIC ₉₀ µg/ml (in vitro) |
|--|--|--|
| GERMES SENSIBLES | | |
| Coques gram positifs | | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1,5-3,12 | 32 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 2,5 | 8 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 3,75-3,12 | 6,2 |
| Bacilles gram positifs aérobies | | |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | 1,5-3,12 | - |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 0,4-6,3 | - |
| Bacilles gram-positifs anaérobies | | |
| <i>Clostridium welchii</i> | 3,75 | - |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 1,5-12,5 | - |
| Coques gram négatifs | | |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 0,25 | - |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 0,50 | - |
| Entéro bactéries | | |
| <i>Salmonella typhi</i> | 2,5 | - |
| <i>Shigella dysenteriae</i> | 0,4-2,5 | - |
| Autres | | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0,5 | 1 |
| <i>Bacteroides</i> spp. | 0,25 | 8 |
| <i>Bordetella pertussis</i> | 0,4 | 0,4 |
| <i>Brucella</i> spp. | 1,6-1,75 | - |
| <i>Vibrio cholerae</i> | 0,37 | - |
| <i>Fusobacterium</i> spp. | 1-2,5 | - |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 0,5-2 | 2 |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 0,5 | - |
| GERMES PEU SENSIBLES | | |
| Coques gram positifs | | |
| - <i>Staphylococcus aureus</i> | 25 | 32 |
| - <i>Staphylococcus epidermidis</i> | - | - |
| - <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | - | - |

| | | |
|--|---------|------|
| - <i>Streptococcus faecalis</i> | 12,5 | - |
| Bacilles gram positifs aérobies | | |
| - <i>Bacillus anthracis</i> | 12,5-50 | - |
| - <i>Listeria monocytogenes</i> | 10-12,5 | - |
| Bacilles gram positifs anaérobies | | |
| - <i>Clostridium difficile</i> | >32 | - |
| Entéro bactéries | | |
| - <i>Proteus spp.</i> | 50 | > 64 |
| - <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 12,5 | > 64 |
| - <i>Escherichia coli</i> | 12,5 | > 64 |
| GERMES RESISTANTS | | |
| - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 100 | >128 |

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

1. L'acétylcystéine, vu l'administration locale, n'exerce son activité qu'au niveau instillé. La partie minimale résorbée de l'acétylcystéine diffuse dans l'organisme tant sous forme non métabolisée (20%) que sous forme métabolisée (actives: glutathion, cystéine) (80%) et se localise surtout au niveau des sécrétions bronchiques.

Une partie de l'acétylcystéine se retrouve dans l'organisme sous forme libre (22%). La quantité restante est liée aux protéines.

2. Le glycinate de thiamphénicol en usage locale, développe une activité antibactérienne locale importante. Après administration par voie broncho-pulmonaire, on retrouve des concentrations thérapeutiques élevées et prolongées de thiamphénicol dans le tissu pulmonaire, sans activité antibactérienne dans la circulation.

Après un traitement en aérosol, la résorption du thiamphénicol est minime voire inexistante. La partie minimale résorbée du thiamphénicol, par suite d'ingestion d'une quantité minimale pendant l'inhalation, diffuse largement sous forme active dans les tissus et les humeurs.

La demi-vie est de 2 à 3 heures.

Le thiamphénicol est éliminé sous forme active inchangée dans les urines, la bile et les selles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme. Ces données proviennent d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité.

Il n'y a pas de données non cliniques supplémentaires pertinentes pour le prescripteur qui ne soient pas déjà décrites dans ce RCP.

Fertilité :

Des études de toxicité chronique et des études de fertilité indiquent une inhibition dose-dépendante de la spermatogenèse. Cependant, la fertilité a été entièrement restaurée après l'arrêt du traitement. Il s'agit

principalement du temps nécessaire à la récupération de la fertilité qui est influencé par la dose de traitement et la durée du traitement.

Toxicité de la reproduction et du développement :

Aucun effet tératogène et aucun effet sur les paramètres postnatals n'ont été observés en relation avec le traitement. Des signes de toxicité maternelle et embryo-fœtale ont été observés dans les études animales à des doses potentiellement thérapeutiquement pertinentes.

L'histocompatibilité des solutions d'acétylcystéinate de glycinat de thiamphénicol a été démontrée sur des érythrocytes (potentiel hémolytique) et sur le tissu musculaire entourant le site d'injection.

Population pédiatrique

Aucune étude sur de jeunes animaux n'a été effectuée.

Evaluation des risques environnementaux (ERE)

L'utilisation du produit en dehors des recommandations du RCP, peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à l'acétylcystéinate de glycinat de thiamphénicol et peut diminuer l'efficacité du traitement avec le chloramphénicol, dû au risque de résistance croisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre (lyophilisat)

Diédétate de sodium

Solvant

Méthylparahydroxybenzoate

Propylparahydroxybenzoate

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Aucun cas d'incompatibilité n'a été documenté.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à des températures ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution, conserver au réfrigérateur (2-8°C), pour une durée de 10 jours maximum.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 flacon de poudre pour solution (lyophilisat) + 1 ampoule de solvant.

3 flacons de poudre pour solution (lyophilisat) + 3 ampoules de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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

Zambon S.A.
Av. Bourgmeste E. Demunter 3
1090 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE027912
LU: 2006068937 (national n°0139367 (1+1); 0045596 (3+3))

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

Date de première autorisation : 1/06/1969.
Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 16/01/2006.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024