

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**MUCOMYST\***  
**(acétylcystéine)**

**Solution pour injection ou inhalation**

**Mucolytique**  
**Antidote pour l'empoisonnement à l'acétaminophène**

WellSpring Pharmaceutical Canada Corp.  
400 Iroquois Shore Road  
Oakville (Ontario) L6H 1M5

Date de révision :  
20 janvier 2002

N° de contrôle : 075829

\* Marque de commerce

## MUCOMYST

### Acétylcystéine pour injection

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Mucolytique

Antidote pour l'empoisonnement à l'acétaminophène

### **ACTION**

La viscosité des sécrétions de mucus pulmonaires dépend de leur teneur en mucoprotéines et, dans une moindre mesure, de la concentration en acide désoxyribonucléique (ADN). La concentration de ce dernier augmente en présence de substances purulentes à cause des débris cellulaires. L'action mucolytique de l'acétylcystéine est liée au groupe sulfhydryle de la molécule. Selon toute probabilité, ce groupe « ouvre » les liaisons disulfure dans le mucus, ce qui en réduirait la viscosité. L'activité mucolytique de MUCOMYST (acétylcystéine) n'est pas altérée par la présence d'ADN et augmente si le pH augmente. Une importante mucolyse s'observe à des valeurs de pH qui varient entre 7 et 9.

L'acétaminophène est rapidement absorbé par l'entremise des voies gastro-intestinales supérieures et le pic plasmatique s'observe de 30 à 60 minutes après l'administration d'une dose thérapeutique, normalement dans les 4 heures qui suivent un surdosage. Le composé d'origine, qui n'est pas toxique, est largement métabolisé dans le foie. Le produit, principalement des conjugués de sulfate et de glucuronide, est également non toxique et est rapidement excrété dans l'urine.

Une petite fraction de la dose ingérée est métabolisée dans le foie par le cytochrome P-450 et le système d'oxydase à fonction mixte pour former un métabolite intermédiaire réactif et potentiellement toxique, qui se conjugue par prédilection au glutathion hépatique pour former des dérivés non toxiques de la cystéine et de l'acide mercapturique, qui sont ensuite excrétés par les reins.

Les doses thérapeutiques de l'acétaminophène ne saturent pas les voies de conjugaison du glucuronide et du sulfate et ne provoquent pas la formation d'un métabolite suffisamment réactif pour épuiser les réserves de glutathion.

Cependant, à la suite de l'ingestion d'une importante surdose (150 mg/kg ou plus), les voies de conjugaison du glucuronide et du sulfate sont saturées et une fraction plus importante du médicament est alors métabolisée par la voie du P-450. La formation croissante du métabolite réactif peut épuiser les réserves de glutathion dans le foie, ce qui fait que le métabolite se lie ensuite aux molécules de protéines de l'hépatocyte, provoquant ainsi la nécrose cellulaire. L'acétylcystéine protège probablement le foie en maintenant ou en restaurant les niveaux de glutathion ou en agissant en tant que substrat de rechange pour la conjugaison avec le métabolite réactif, ce qui assure ainsi sa détoxification.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

MUCOMYST (acétylcystéine) est indiqué en tant que traitement adjuvant pour les patients dont les sécrétions de mucus sont anormales, visqueuses ou épaissies en présence d'une affection telle que : maladie bronchopulmonaire chronique (emphysème chronique, emphysème avec bronchite, bronchite asthmatique chronique, tuberculose, bronchiectasie et amylose primaire du poumon); maladie bronchopulmonaire aiguë (pneumonie, bronchite, trachéobronchite); complications pulmonaires de la fibrose kystique; soins post-trachéostomie; complications pulmonaires associées à la chirurgie; utilisation pendant l'anesthésie; affections thoraciques post-traumatiques; atélectasie causée par une obstruction de mucus; épreuves diagnostiques bronchiques (bronchographie, bronchospirométrie et mesure de la pression capillaire bloquée).

MUCOMYST administré par voie orale ou intraveineuse est aussi indiqué en tant qu'antidote pour prévenir ou atténuer les lésions hépatiques qui peuvent survenir à la suite de l'ingestion d'une quantité potentiellement hépatotoxique d'acétaminophène.

### **CONTRE-INDICATIONS**

MUCOMYST (acétylcystéine) est contre-indiqué chez les patients sensibles à ce produit ou à n'importe lequel de ses ingrédients inactifs. Il n'y a aucune contre-indication à l'administration orale ou intraveineuse d'acétylcystéine pour traiter une surdose d'acétaminophène.

### **MISES EN GARDE**

Après une administration adéquate d'acétylcystéine, le volume des sécrétions bronchiques liquéfiées pourrait augmenter. Si la toux est inadéquate, il faut garder les voies respiratoires

ouvertes, par succion mécanique si nécessaire. En cas d'important blocage mécanique associé à un corps étranger ou à une accumulation locale, les voies respiratoires doivent être dégagées par aspiration endotrachéale, avec ou sans bronchoscopie. Les patients asthmatiques traités au moyen de MUCOMYST (acétylcystéine) doivent être surveillés attentivement. Si le bronchospasme progresse, il faut cesser immédiatement d'administrer le médicament.

Une urticaire généralisée a été observée dans de rares cas chez des patients qui recevaient de l'acétylcystéine par voie orale pour une surdose d'acétaminophène. Si cela se produit et si d'autres symptômes d'allergie se présentent, il faut interrompre le traitement par l'acétylcystéine, à moins qu'il soit jugé essentiel et que les symptômes allergiques ne puissent être autrement maîtrisés.

Si une encéphalopathie attribuable à une insuffisance hépatique se manifeste, il faut interrompre le traitement à l'acétylcystéine pour éviter d'administrer davantage de substances azotées. Rien n'indique que l'acétylcystéine pourrait avoir une incidence négative sur une insuffisance hépatique, bien que cela reste possible en théorie.

## **PRÉCAUTIONS**

À la suite de l'administration de MUCOMYST (acétylcystéine) en tant qu'agent mucolytique, le patient peut remarquer au début une légère odeur désagréable, qui devient rapidement imperceptible. La nébulisation par masque facial peut laisser une fine couche du produit sur le visage, qui s'élimine facilement par un nettoyage à l'eau.

MUCOMYST n'est pas compatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel. La silicone de même que le caoutchouc et le plastique laqués peuvent être utilisés avec MUCOMYST.

Dans certaines conditions, la solution d'acétylcystéine peut prendre une coloration mauve pâle dans un flacon ouvert à cause d'une réaction chimique qui ne diminue pas sensiblement l'innocuité ou l'efficacité mucolytique de l'acétylcystéine.

La nébulisation continue d'une solution d'acétylcystéine au moyen d'un gaz sec entraînera une concentration accrue du médicament dans le nébuliseur en raison de l'évaporation du solvant. Une concentration extrême peut empêcher la nébulisation et l'administration efficace du médicament. Pour régler le problème, il suffit de diluer la solution nébulisée avec de l'eau stérile pour injection, USP, si la concentration augmente.

Une surdose aiguë d'acétaminophène peut parfois provoquer des vomissements importants et persistants. L'administration d'acétylcystéine par voie orale peut aggraver le problème. Chez les patients présentant un risque d'hémorragie gastrique (par ex., varices œsophagiennes, ulcères gastroduodénaux, etc.), il faut peser le risque d'hémorragie gastro-intestinale supérieure par rapport au risque de survenue d'une toxicité hépatique et traiter en conséquence au moyen d'acétylcystéine. Pour atténuer le risque d'aggravation des vomissements, diluer l'acétylcystéine pour administration orale dans une boisson au cola.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

L'acétylcystéine peut susciter une réaction de faux positif à des tests sur bandelette réactive de la cétonurie.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables observés par ordre de fréquence sont la stomatite, les nausées et la rhinorrhée. De très rares cas de sensibilité et de sensibilisation à MUCOMYST (acétylcystéine) ont été signalés. Quelques patients prédisposés, en particulier les personnes asthmatiques (voir MISES EN GARDE), peuvent subir des bronchospasmes à divers degrés associés à l'administration de l'acétylcystéine par nébuliseur. La plupart des patients atteints d'un bronchospasme sont rapidement soulagés à la suite de l'administration d'un bronchodilatateur par nébulisation.

L'administration orale ou intraveineuse d'acétylcystéine, surtout aux doses élevées nécessaires pour traiter un surdosage d'acétaminophène, peut entraîner, par ordre de fréquence, les symptômes suivants : nausées, vomissements et autres troubles gastro-intestinaux. Des réactions d'hypersensibilité suivant l'administration d'acétylcystéine par voie intraveineuse ont été signalées, notamment les éruptions cutanées, l'œdème facial, l'urticaire, l'hypotension et le bronchospasme.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION EN TANT QU'AGENT MUCOLYTIQUE**

MUCOMYST (acétylcystéine) est présenté dans des flacons de verre munis d'un capuchon de caoutchouc laqué contenant 10 ou 30 mL de solution. La solution à 20 % peut être diluée à une concentration inférieure dans une solution saline stérile ordinaire ou une eau stérile pour injection, USP.

**Nébulisation – masque facial, embout buccal, trachéostomie** : Si la solution est nébulisée dans un masque facial, un embout buccal ou une trachéostomie, une dose de 1 à 10 mL de la solution à 20 % peut être administrée toutes les 2 à 6 heures; la dose recommandée pour la plupart des patients est de 3 à 5 mL de solution à 20 %, 3 ou 4 fois par jour.

**Nébulisation – tente, croupette** : Dans des circonstances particulières, il pourrait être nécessaire de nébuliser dans une tente ou une croupette; cette méthode doit être adaptée en fonction de l'équipement dont on dispose et des besoins particuliers du patient. Cette voie d'administration nécessite de très grandes quantités de solution, parfois jusqu'à 300 mL pour un seul traitement. S'il faut utiliser une tente ou une croupette, la dose recommandée est le volume de solution qui assurera une nébulisation très dense dans la tente ou la croupette pendant la période voulue. Il pourrait être souhaitable d'administrer la nébulisation pendant des périodes intermittentes ou continues prolongées, y compris durant la nuit.

**Instillation directe** : Si la solution est administrée par instillation directe, une dose de 1 à 2 mL de solution de 10 à 20 % peut être administrée aussi souvent que toutes les heures.

Pour les soins infirmiers courants de patients qui ont subi une trachéostomie, une dose de 1 à 2 mL de solution de 10 à 20 % peut être administrée toutes les 1 à 4 heures par instillation dans la trachéostomie.

L'acétylcystéine peut être administrée directement dans un segment particulier de l'arbre bronchopulmonaire en insérant (sous anesthésie locale et au moyen d'un dispositif à vision directe) un petit cathéter en plastique dans la trachée. Une dose de 2 à 5 mL de solution à 20 % peut ensuite être instillée au moyen d'une seringue liée au cathéter.

L'acétylcystéine peut aussi être administrée au moyen d'un cathéter endotrachéal percutané. Un à 2 mL de la solution de 20 % peuvent être administrés toutes les 1 à 4 heures au moyen d'une seringue attachée au cathéter.

**Bronchographies diagnostiques** : Aux fins des épreuves bronchiques diagnostiques, 2 ou 3 doses de 1 ou 2 mL de solution à 20 % doivent être administrées par nébulisation ou par instillation endotrachéale avant l'intervention.

## **Administration d'un aérosol**

**Matériel :** MUCOMYST (acétylcystéine) peut être administré au moyen de nébuliseurs conventionnels faits de plastique ou de verre. Certains matériaux utilisés pour fabriquer l'équipement de nébulisation réagissent avec l'acétylcystéine. Les matériaux les plus réactifs sont certains métaux (notamment le fer et le cuivre) et le caoutchouc. Lorsque des matériaux risquent d'entrer en contact avec la solution d'acétylcystéine, il faut utiliser des pièces fabriquées à l'aide des matériaux acceptables suivants : verre, plastique, aluminium, aluminium anodisé, métal chromé, tantale, argent sterling ou acier inoxydable. L'argent peut ternir après exposition, mais cela ne nuit pas à l'efficacité du médicament ni au patient.

**Gaz pour nébulisation :** Il faut employer du gaz comprimé en réservoir (air) ou un compresseur d'air afin de fournir la pression nécessaire pour nébuliser la solution. On peut également utiliser de l'oxygène, mais il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints de maladies respiratoires graves et présentant une rétention de CO<sub>2</sub>.

**Appareillage :** MUCOMYST est habituellement administré sous forme de fine bruine pour l'obtention d'un effet localisé. Le nébuliseur utilisé doit permettre de dispenser des quantités optimales de particules de tailles adéquates.

Le choix d'un nébuliseur dépend de la taille de la particule et du débit d'administration souhaités. Les nébuliseurs offerts sur le marché produiront une bruine d'acétylcystéine dont la rétention dans les voies respiratoires est satisfaisante. La plupart des nébuliseurs ayant fait l'objet de tests fourniront une proportion élevée de solution médicamenteuse sous forme de particules de moins de 10 microns de diamètre. Il a été montré que les particules dont la taille maximale est de 10 microns demeurent dans les voies respiratoires de façon satisfaisante.

Les nébuliseurs d'acétylcystéine dont l'efficacité est satisfaisante sont les suivants : Maxi-Myst Nebulizer (Mead Johnson Laboratories, Evansville, Indiana), Mist-O<sub>2</sub>-Gette ET-I-T (Mist O<sub>2</sub> Gen Equipment Co., 2711 Adeline Street, Oakland, Calif.), De Vilbiss 42 (The De Vilbiss Co., Somerset, Pa.) et Vaponefrin Standard Plastic nebulizer (Vaponefrin Co., Division U.S. Vitamin & Pharmaceutical Corp., 800 Second Avenue, New York, N.Y.). L'efficacité de pulvérisation des autres appareils qui ont fait l'objet d'essais était équivalente ou inférieure.

Les nébuliseurs en forme d'ampoule peuvent être utilisés, mais ils ne sont pas recommandés pour la nébulisation régulière de MUCOMYST parce que leur débit est en général trop faible. Certains

nébuliseurs manuels dispersent des molécules qui sont plus grosses que les molécules de taille optimale pour une inhalothérapie.

**Nébuliseur chauffant** : MUCOMYST NE DOIT PAS ÊTRE VERSÉ DANS LA CHAMBRE D'UN NÉBULISEUR CHAUFFANT. Le nébuliseur chauffant peut faire partie de l'ensemble nébulisant pour procurer une atmosphère saturée de chaleur si MUCOMYST en aérosol est introduit au moyen d'un nébuliseur non chauffant séparé. Il convient d'observer les précautions habituelles pour l'administration de solutions nébulisées chaudes saturées.

La solution nébulisée peut être inspirée directement du nébuliseur. Les nébuliseurs peuvent aussi être rattachés à des masques faciaux, des tentes faciales de plastique ou des embouts buccaux de plastique, à des tentes à oxygène conventionnelles ou à des tentes de tête. Les nébuliseurs convenables peuvent aussi être adaptés pour être utilisés avec divers appareils de ventilation en pression positive intermittente (VPPI).

L'équipement de nébulisation doit être nettoyé immédiatement après usage; les résidus peuvent obstruer les petits orifices ou corroder les parties en métal.

**Nébulisation prolongée** : Quand les trois quarts du volume initial de solution d'acétylcystéine ont été nébulisés, une certaine quantité d'eau stérile pour injection, USP (environ égale au volume de solution restante) doit être versée dans le nébuliseur. Ceci permet d'annuler les effets de toute concentration de l'agent qui se trouve dans le résidu de solvant après une nébulisation prolongée.

**Conservation de flacons ouverts** : Si une partie seulement du flacon est utilisée, le reste de la solution doit être conservé au réfrigérateur et être utilisé dans les 96 heures pour réduire au minimum le risque de contamination.

### **Compatibilité**

La compatibilité physique et chimique des solutions d'acétylcystéine avec d'autres médicaments communément administrés par nébulisation, instillation directe ou application topique a fait l'objet d'études.

L'acétylcystéine ne doit pas être mélangée à certains antibiotiques. Parmi les antibiotiques qui se révèlent incompatibles s'ils sont mélangés à de l'acétylcystéine en solution, on compte le

chlorhydrate de tétracycline, le chlorhydrate d'oxytétracycline et le lactobionate d'érythromycine.  
Ces produits peuvent être administrés séparément si leur emploi est souhaitable.

### TESTS DE COMPATIBILITÉ\* DE L'ACÉTYLCYSTÉINE

Coefficient testé\*\*

Produit et/ou agent(s)	Fabricant (marque de commerce)	Évaluation de la compatibilité	Acétylcystéine	Produit ou agent
<b>GAZ, ANESTHÉSIQUE</b>				
Halothane USP	Wyeth-Ayerst (Halothane)	Compatible	20 %	Infini
Protoxyde d'azote USP	Nat'l Cylinder Gas Co.	Compatible	20 %	Infini
<b>ANESTHÉSIQUE, LOCAL</b>				
Chlorhydrate de cocaïne	Merck Frosst	Compatible	10 %	5 %
Chlorhydrate de lidocaïne	Astra Zeneca (Xylocaïne)	Compatible	10 %	2 %
Chlorhydrate de tétracaïne	Sanofi-Synthelabo (chlorhydrate de pontocaïne)	Compatible	10 %	1 %
<b>ANTIBACTÉRIENS</b>				
Sulfate de néomycine	Pharmacia & Upjohn (sulfate de mycifradine)	Compatible	10 %	100 mg/mL
Sulfate de streptomycine	Merck Frosst	Compatible	10 %	200 mg/mL
Pénicilline G potassique (mélanger et utiliser immédiatement)	Eli Lilly	Compatible	10 %	100 000 U/mL
Bacitracin (mélanger et utiliser immédiatement)	Pharmacia & Upjohn	Compatible	10 %	5 000 U/mL
Sulfate de polymyxine B	Burroughs Wellcome (Aerosporin)	Compatible	10 %	50 000 U/mL
Méthicilline sodique	Bristol-Myers Squibb (Staphcillin)	Compatible	10 %	500 mg/mL
Novobiocine sodique	Pharmacia & Upjohn (Albamycin)	Compatible	10 %	25 mg/mL
Sulfate de dihydrostreptomycine	Pharmacia & Upjohn	Compatible	10 %	50 mg/mL
Sulfate de kanamycine	Bristol-Myers Squibb (Kantrex)	Compatible	17 %	85 mg/mL
Succinate sodique de chloramphénicol	Parke-Davis (Chloromycetin)	Compatible	20 %	20 mg/mL
Phosphate d'oléandomycine (mélanger et utiliser immédiatement)	Roerig	Compatible	10 %	25 mg/mL
Chlorhydrate de chlortétracycline	Wyeth-Ayerst (Aureomycin HCl)	Incompatible	10 %	12,5 mg/mL
Lactobionate d'érythromycine	Abbott (Erythrocin)	Incompatible	10 %	15 mg/mL
Chlorhydrate d'oxytétracycline	Pfizer (Terramycin HCl)	Incompatible	10 %	12,5 mg/mL
Chlorhydrate de tétracycline	Wyeth-Ayerst (Achromycin)	Incompatible	10 %	12,5 mg/mL
Céphalothine sodique	Eli Lilly (Keflin)	Compatible	10 %	110 mg/mL
<b>BRONCHODILATEURS</b>				
Chlorhydrate d'isoprotérénol	--	Compatible	3,0 %	0,5 %
Chlorhydrate d'isoprotérénol	--	Compatible	10 %	0,05 %
Chlorhydrate d'isoprotérénol	--	Compatible	20 %	0,05 %
Chlorhydrate d'isoprotérénol	Sanofi-Synthelabo (Isuprel à 1 %)	Compatible	13,3 % (2 parts)	0,33 % (1 part)
Chlorhydrate d'épinéphrine	Parke-Davis (chlorhydrate)	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)

	d'adrénaline 1:100)			
Bronkospray	Breon	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
Composé d'aérolone	Eli Lilly	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
<b>PRODUIT DE CONTRASTE</b>				
Suspension de propyliodone	Glaxo (Dionosil)	Compatible	10 %	25 % (p/v)
Huile iodée USP	Fougera (Lipiodol)	Incompatible	20 %/20 mL	40 %/10 mL
<b>DÉCONGESTIONANTS</b>				
Chlorhydrate de phényléphrine	--	Compatible	3,0 %	0,25 %
Chlorhydrate de phényléphrine	Sanofi-Synthelabo (Neo-Synephrine)	Compatible	13,3 % (2 parts)	0,16 % (1 part)
<b>DÉTERGENTS</b>				
Alevaire	Sanofi-Synthelabo	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
Tergemist	Abbott	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
<b>ENZYMES</b>				
Dornase pancréatique (mélanger et utiliser immédiatement)	Merck Frosst (Dornavac)	Compatible	16,7 %	8 000 U/mL
Chymotrypsine	Armour	Incompatible	5 %	400 /mL
Trypsine	Armour	Incompatible	5 %	400 /mL
<b>SOLVANTS</b>				
Propylène glycol		Compatible	3 %	10 %
Alcool		Compatible	12 %	10-20 %
<b>STÉROÏDES</b>				
Phosphate de prednisolone-21	Merck Frosst (Hydeltrasol)	Compatible	16,7 %	3,3 mg/mL
21-dexaméthasone phosphate	Merck Frosst (Decadron Phosphate)	Compatible	16 %	0,8 mg/mL
<b>AUTRES AGENTS</b>				
Peroxyde d'hydrogène		Incompatible	(Tous les coefficients)	

\* La cote **compatible** signifie qu'aucun changement physique visible dans le mélange n'a été observé ni aucune incompatibilité chimique prévisible. Tous les mélanges ont fait l'objet d'essais de compatibilité chimique à court terme par dosage, en vue d'établir la concentration d'acétylcystéine après le mélange.

La cote **incompatible** est attribuée s'il y a formation d'un précipité, changement de couleur, de clarté ou d'odeur ou toute autre altération physico-chimique.

\*\* Les valeurs reflètent les concentrations finales. Les valeurs entre parenthèses indiquent les volumes de MUCOMYST par rapport aux volumes de solutions d'essai.

La publication de ces données ne doit pas être interprétée comme une recommandation visant l'association d'acétylcystéine avec d'autres médicaments. Le tableau ne constitue pas une garantie qu'aucune incompatibilité ne se manifesterait, car ces données se fondent sur des études de compatibilité à court terme seulement. Les fabricants des médicaments peuvent modifier les préparations. Ces modifications pourraient en altérer la compatibilité. Ces données ne sont présentées qu'à titre indicatif en vue de prédire d'éventuels problèmes de mélange.

S'il est jugé opportun de préparer un mélange, il doit être administré dès que possible après la préparation. Il ne faut pas entreposer les mélanges non utilisés.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION EN TANT QU'ANTIDOTE POUR L'EMPOISONNEMENT À L'ACÉTAMINOPHÈNE**

En cas de surdose d'acétaminophène, MUCOMYST (acétylcystéine) doit être administré immédiatement, si 24 heures ou moins se sont écoulées depuis l'ingestion signalée. Pour offrir une protection efficace contre de graves lésions hépatiques, il faut entreprendre le traitement par MUCOMYST dans les 10 heures qui suivent l'ingestion d'acétaminophène. Certaines données montrent que l'efficacité diminue progressivement, quoiqu'elle puisse persister jusqu'à 24 heures.

Il faut garder à l'esprit qu'après l'ingestion d'une dose toxique d'acétaminophène, le patient peut sembler se porter relativement bien et même continuer ses activités normales pendant une journée ou deux avant le début de l'insuffisance hépatique.

La procédure suivante est recommandée :

1. Il faut vider l'estomac rapidement au moyen d'un lavage gastrique ou en induisant le vomissement avec du sirop d'ipéca. La dose de sirop d'ipéca administrée doit être de 15 à 30 mL pour les enfants et de 30 à 45 mL pour les adultes, accompagnée de copieuses quantités d'eau. La dose doit être administrée de nouveau si le patient ne vomit pas dans un délai de 20 minutes.
2. En cas de surdose de médicaments mixtes, l'administration de charbon activé peut être indiquée. Cependant, si du charbon activé a été administré, il faut effectuer un lavage gastrique avant d'amorcer le traitement par l'acétylcystéine par voie orale, car le charbon activé absorbera l'acétylcystéine et en réduira l'efficacité.

3. Prélever du sang pour mesurer le dosage biologique d'acétaminophène dans le plasma et pour mesurer les valeurs de référence de SGOT, de SGPT, de bilirubine, du temps de prothrombine, de créatine, d'azote uréique, de glycémie et d'électrolytes. La dose d'acétaminophène mesurée dans le sang procure une indication pronostique fiable d'hépatotoxicité potentielle et permet de déterminer le besoin d'administrer des doses d'entretien d'acétylcystéine. (Voir DOSAGE D'ACÉTAMINOPHÈNE - INTERPRÉTATION ET MÉTHODE). Les mesures de laboratoire servent à surveiller la fonction hépatique et rénale, ainsi que l'équilibre électrolytique et hydrique.

4. Administrer la dose de départ d'acétylcystéine comme l'indique le tableau I ou II, selon la voie d'administration utilisée.

5. Pour en savoir davantage sur les doses d'entretien par voies orale et intraveineuse, consulter les tableaux I et II.

6. Si le patient vomit la dose de départ orale ou toute dose d'entretien dans l'heure qui suit l'administration, répéter la dose.

7. Si le patient n'est pas en mesure de garder la dose orale d'acétylcystéine, l'antidote peut être administré par intubation duodénale ou par voie intraveineuse.

8. Refaire les analyses de SGOT, de SGPT, de bilirubine, de temps de prothrombine, de créatinine, d'azote uréique sanguin, de glycémie et d'électrolytes tous les jours si les niveaux plasmatiques d'acétaminophène se trouvent dans l'intervalle toxique, comme il est mentionné ci-dessous.

### **PRÉPARATION DE LA SOLUTION DE MUCOMYST POUR ADMINISTRATION ORALE**

Une administration orale nécessite la dilution de la solution à 20 % dans une boisson au cola ou d'autres boissons gazeuses, pour obtenir une concentration finale de 5 % (voir le tableau I). Si la solution est administrée par tube gastrique ou tube Miller-Abbott, de l'eau peut servir de diluant. Les dilutions doivent être préparées peu de temps avant l'administration et être administrées dans l'heure. Les solutions non diluées qui se trouvent dans des flacons ouverts peuvent être conservées dans le réfrigérateur jusqu'à 96 heures.

## **PRÉPARATION DE LA SOLUTION DE MUCOMYST POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE**

MUCOMYST (acétylcystéine) peut être administré par voie intraveineuse à la suite d'un surdosage d'acétaminophène, selon le guide posologique du tableau II. Les dilutions recommandées doivent être préparées avec du dextrose à 5 % et de l'eau, au besoin. La solution de MUCOMYST pour administration intraveineuse doit être préparée dans un contenant à usage unique. Les solutions recommandées dans chaque colonne du tableau II doivent être préparées peu de temps avant l'administration et être utilisées uniquement aux intervalles mentionnés.

### **DOSAGE D'ACÉTAMINOPHÈNE**

**INTERPRÉTATION ET MÉTHODE** - L'ingestion aiguë d'acétaminophène en quantités de 150 mg/kg ou plus peut entraîner une toxicité hépatique. Cependant, les antécédents médicamenteux signalés sur la quantité de médicaments ingérés en tant que surdose sont souvent inexacts; ils ne sont donc pas une référence fiable pour traiter le surdosage. **PAR CONSÉQUENT, LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES OU SÉRIQUES D'ACÉTAMINOPHÈNE, DÉTERMINÉES AUSSI TÔT QUE POSSIBLE, MAIS AU MOINS 4 HEURES APRÈS UN SURDOSAGE AIGU, SONT ESSENTIELLES POUR ÉVALUER LE RISQUE POTENTIEL D'HÉPATOTOXICITÉ. (IL NE FAUT PAS ATTENDRE LES RÉSULTATS DU DOSAGE BIOLOGIQUE POUR ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT PAR L'ACÉTYLCYSTÉINE.)**

Interprétation du dosage de l'acétaminophène :

1. Une fois que les résultats du dosage biologique plasmatique d'acétaminophène sont connus, il faut consulter le nomogramme (figure 1) pour déterminer si la concentration plasmatique se situe dans l'intervalle potentiellement toxique. Les valeurs qui se situent au-dessus de la ligne continue reliant la dose de 200 µg/mL à 4 heures à celle de 50 µg/kg à 12 heures sont associées à un risque de toxicité hépatique si un antidote n'est pas administré.
2. Si le taux plasmatique se situe au-dessus de la ligne pointillée, poursuivre avec des doses d'entretien d'acétylcystéine. Comme la prudence est de mise, la ligne pointillée est tracée 25 % plus bas que la ligne continue qui représente le risque de toxicité.

3. Si le taux plasmatique se situe en deçà de la ligne pointillée, le risque de toxicité hépatique est minime et le traitement par l'acétylcystéine peut être interrompu.

**Méthode de dosage de l'acétaminophène** - Les procédés de dosage les plus acceptables pour déterminer les concentrations d'acétaminophène utilisent la chromatographie liquide à haute pression (CLHP) ou la chromatographie gaz-liquide (CGL). Le dosage devrait mesurer uniquement le composé d'origine, l'acétaminophène, et non ses formes conjuguées. Les méthodes de dosage listées ci-dessous remplissent ces conditions :

Méthodes choisies (non exhaustives) :

#### CLHP

1. Blair, D. et Rumack, B.H., *Clin. Chem.* 23 (4) : 743-745 (avril) 1977.
2. Howie, D., Adriaenssens, P.I. et Prescott, L.F.: *Journ. Pharm. And Pharmacol.* : 29(4) : 235-237 (avril) 1977.

#### CGL

3. Prescott, L.F., *Journ. Pharm. And Pharmacol.*: 23(10) : 807-808 (oct.) 1971.

#### Colorimétrie

4. Glynn, J.P., et Kendal, S.E. : *The Lancet* 1, 1147-1148 (17 mai) 1975.

### **TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE DU SURDOSAGE D'ACÉTAMINOPHÈNE**

1. Maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique selon l'évaluation clinique de l'état d'hydratation et des électrolytes sériques.
2. Traiter l'hypoglycémie au besoin.
3. Administrer de la vitamine K si le rapport international normalisé (RIN) (temps de prothrombine) est supérieur à 1,5 ou du plasma frais congelé si le RIN dépasse 3,0.
4. Il faut éviter les diurétiques et la diurèse forcée.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne se sont pas révélées utiles.

**TABLEAU I**

**GUIDE POSOLOGIQUE**

**ET PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR ADMINISTRATION ORALE**

Les doses relatives au poids corporel sont les suivantes :

Poids corporel (kg)	DOSE DE MUCOMYST			
	Grammes de MUCOMYST	mL de MUCOMYST à 20 %	mL de diluant	Total de mL de solution à 5 %
	<b>DOSE DE DÉPART**</b>			
100-110	15	75	225	300
90-100	14	70	210	280
80-90	13	65	195	260
70-80	11	55	165	220
60-70	10	50	150	200
50-60	8	40	120	160
40-50	7	35	105	140
30-40	6	30	90	120
20-30	4	20	60	80
	<b>DOSE D'ENTRETIEN**</b>			
100-110	7,5	37	113	150
90-100	7	35	105	140
80-90	6,5	33	97	130
70-80	5,5	28	82	110
60-70	5	25	75	100
50-60	4	20	60	80
40-50	3,5	18	52	70
30-40	3	15	45	60
20-30	2	10	30	40

\*\* Si le patient pèse moins de 20 kg (habituellement des enfants de moins de 6 ans), calculer la dose de MUCOMYST (acétylcystéine). Chaque mL de solution de MUCOMYST à 20 % contient 200 mg d'acétylcystéine. La dose de départ est de 140 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien est de 70 mg/kg. Il faut ajouter 3 mL de diluant à chaque mL de MUCOMYST à 20 %. Ne pas diminuer la proportion du diluant. Une irritation gastro-intestinale accrue est associée à des concentrations accrues de MUCOMYST (acétylcystéine).

Quatre heures après la dose de départ, administrer la première dose d'entretien (70 mg d'acétylcystéine par kg de poids corporel). La dose d'entretien est ensuite administrée de nouveau à des intervalles de 4 heures, pour un total de 17 doses, à moins que le dosage biologique d'acétaminophène ne relève un niveau non toxique, comme il a été mentionné ci-dessus.

## TABLEAU II

### GUIDE POSOLOGIQUE

#### ET PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

PERFUSION INITIALE (avec dextrose à 5 % en 15 minutes)			2 <sup>e</sup> PERFUSION (avec 500 mL de dextrose à 5 % en 4 heures)	3 <sup>e</sup> PERFUSION (avec 1 litre de dextrose à 5 % en 16 heures)
POIDS CORPOREL (kg)	MUCOMYST (mL)	DEXTROSE à 5 % (mL)	MUCOMYST (mL)	MUCOMYST (mL)
10-15	11,25	40	3,75	7,50
15-20	15,00	50	5,00	10,00
20-25	18,75	75	6,25	12,50
25-30	22,50	75	7,50	15,00
30-40	30,00	100	10,00	20,00
40-50	37,50	200	12,50	25,00
50-60	45,00	200	15,00	30,00
60-70	52,50	200	17,50	35,00
70-80	60,00	200	20,00	40,00
80-90	67,50	200	22,50	45,00
90-100	75,00	200	25,00	50,00
100-110	82,50	200	27,50	55,00

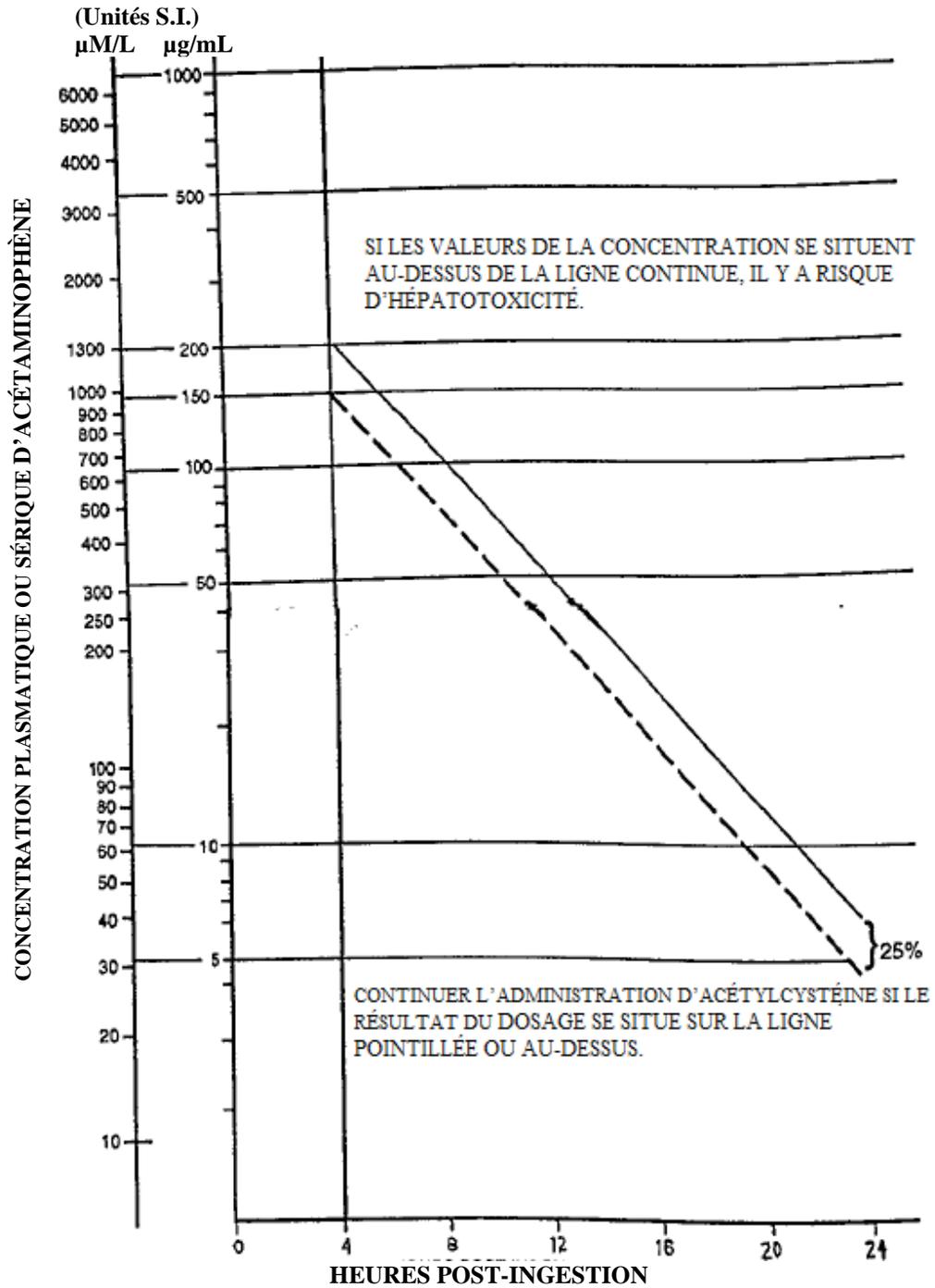
Le volume et le débit de perfusion pour les enfants mentionnés au tableau II doivent être corrigés en fonction des circonstances médicales. Les restrictions de volumes de liquides parentéraux administrés, l'état d'hydratation et les électrolytes sériques de chaque patient doivent être étroitement surveillés.

#### Estimation du risque d'hépatotoxicité

Un nomogramme (figure 1) a été créé pour estimer la probabilité que les taux plasmatiques d'acétaminophène par rapport aux intervalles post-ingestion entraînent une hépatotoxicité.

**FIGURE 1 \***

**FIGURE 1\***  
**CONCENTRATION PLASMATIQUE OU SÉRIQUE D'ACÉTAMINOPHÈNE**  
**PAR RAPPORT AU TEMPS POST-INGESTION D'ACÉTAMINOPHÈNE**



\* D'après Rumack et Matthew, *Pediatrics* 55 :871-876,1975.

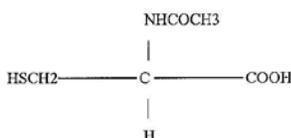
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Nom propre :** acétylcystéine

**Nom commercial :** MUCOMYST

**Nom chimique :** N-acétyl-L-cystéine

**Formule moléculaire :**



**Masse moléculaire :** 163,2

**Description :** Poudre cristalline blanche dégageant une très faible odeur et dont l'intervalle de fusion est de 104 à 110 °C.

**Composition :** Chaque mL contient 200 mg d'acétylcystéine, 0,5 mg d'EDTA disodique, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

**Entreposage :** Conserver les flacons non ouverts à température ambiante. Dans certaines conditions, la solution d'acétylcystéine dans un flacon ouvert peut changer de couleur. La couleur mauve pâle est attribuable à une réaction chimique qui n'a aucune conséquence négative grave sur l'innocuité ou l'efficacité mucolytiques de l'acétylcystéine.

Solution de MUCOMYST pour inhalation

Conserver les flacons ouverts au réfrigérateur et utiliser dans les 96 heures.

Tout mélange préparé doit servir immédiatement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION EN TANT QU'AGENT MUCOLYTIQUE).

**Solutions diluées :** Solution de MUCOMYST pour administration orale

-Diluer la solution à 20 % dans une boisson au cola ou d'autres boissons gazeuses pour obtenir une concentration de 5 % (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – PRÉPARATION DE LA

SOLUTION DE MUCOMYST POUR ADMINISTRATION ORALE). Les dilutions doivent être préparées peu de temps avant l'administration et être administrées dans l'heure. Les solutions non diluées dans des flacons ouverts peuvent être conservées au réfrigérateur et utilisées dans les 96 heures.

Solution de MUCOMYST pour perfusion intraveineuse

-Les dilutions doivent être préparées avec du dextrose à 5 % et de l'eau. Jeter la partie inutilisée. Les solutions doivent être préparées peu de temps avant l'utilisation et être utilisées dans les délais prévus (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - PRÉPARATION DE LA SOLUTION DE MUCOMYST POUR ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE).

La solution de MUCOMYST n'est pas compatible avec le caoutchouc et les métaux, en particulier le fer, le cuivre et le nickel.

## **PRÉSENTATION**

MUCOMYST (acétylcystéine) se présente sous forme de solution stérile à 20 % dans des flacons de verre munis d'un capuchon de caoutchouc de 10 mL et de 30 mL. La solution contient également de l'EDTA disodique et de l'hydroxyde de sodium.

## **PHARMACOLOGIE**

MUCOMYST (acétylcystéine) est très efficace pour prévenir les décès associés à une surdose aiguë d'acétaminophène chez les souris CF-1, même si le traitement est amorcé 4 heures et demie après l'administration de l'acétaminophène. Ce délai mérite une attention particulière, car les souris non traitées sont affaiblies après 1 heure et demie, présentent une atteinte hépatique après 3 heures et demie et meurent 4 à 5 heures après le surdosage.

L'effet protecteur de l'acétylcystéine pour prévenir les décès s'accompagnait d'une hépatoprotection notable, qui s'est reflétée très fidèlement dans le profil de transaminase sérique (SGPT), lorsque l'antidote était administré tôt. On a toutefois observé que les niveaux de SGPT étaient de mauvais indicateurs pronostiques de la survie lorsque l'acétylcystéine est administrée tardivement.

Des comparaisons parallèles avec des composés de référence indiquent que l'acétylcystéine est plus efficace que la cystéamine pour ce qui est du taux de survie et de l'efficacité si elle est administrée

plus tard (4 heures et demie après l'administration de l'acétaminophène). Des études semblables portant sur la méthionine indiquent que l'acétylcystéine et la méthionine sont d'une grande efficacité, mais que la méthionine induit un tracé de réponse en forme de cloche plutôt que linéaire si elle est administrée tard, c.-à-d. que les doses élevées et les doses faibles ont entraîné des taux de survie inférieurs à ceux des doses intermédiaires. Une dose d'amorce mortelle d'acétaminophène (1500 mg/kg) a été administrée, qui a entraîné un taux de survie de 7 % chez les souris non traitées.

Les effets de l'administration retardée d'une dose d'amorce moins dangereuse (1200 mg/kg) ont été étudiés. Le taux de survie des souris non traitées a été de 70 %. Le traitement a été entrepris 9 heures après le surdosage. Lorsque l'acétylcystéine était administrée après ce délai, qui coïncidait avec le pic du choc hépatique induit par l'acétaminophène, un léger effet protecteur plutôt qu'une exacerbation de la toxicité était observé. Dans cette expérience, le composé de référence, la méthionine, a agi de manière semblable. À l'opposé, la cystéamine avait tendance à empirer l'état global des animaux si le traitement était instauré 4 heures et demie après l'administration d'une dose de 1200 mg/kg d'acétaminophène.

L'évaluation de l'innocuité de l'acétylcystéine administrée à des doses massives à des souris CF-1 normales indique que ce médicament est extrêmement bien toléré, qu'il soit administré par voie orale ou intraveineuse.

## **TOXICOLOGIE**

Des études de toxicité aiguë menées chez diverses espèces animales montrent que MUCOMYST (acétylcystéine) est inoffensif. La DL 50 d'acétylcystéine était supérieure à 1000 mg/kg chez les chiens, à 3000 mg/kg chez les souris et à 6000 mg/kg chez les rats. Lorsqu'elle est administrée par voie parentérale (intraveineuse ou intrapéritonéale) à ces mêmes espèces et à des cobayes, la DL 50 varie de 700 mg/kg pour le chien à 2650 mg/kg pour le rat.

Des études macroscopiques et microscopiques effectuées à l'autopsie de rats et de chiens traités au moyen de doses orales massives d'acétylcystéine pendant 8 semaines n'ont révélé aucune anomalie pathologique chez l'une ou l'autre des espèces attribuable à l'administration du médicament. Pendant l'administration des doses d'essai, la croissance et le poids des animaux n'ont subi aucun effet néfaste. Les hémogrammes et les épreuves de fonction hépatique n'ont révélé aucune anomalie liée au médicament.

Des études histologiques ont été réalisées sur des cobayes exposés à des solutions d'acétylcystéine à 3 % et à 18 % en aérosol 15 minutes par jour pendant 8 semaines. Les sections histologiques des poumons, de la trachée, des bronches et du larynx de ces animaux n'étaient pas différentes de celles du groupe témoin exposé à une solution saline normale. Les taux de mortalité et de morbidité dans les deux groupes n'étaient pas significativement différents.

D'autres groupes de cobayes ont été exposés à la nébulisation de solutions d'acétylcystéine à 3 % et à 18 % tous les jours pendant trois semaines, puis ont été exposés de nouveau pendant trois jours après un repos de deux semaines. Les études n'ont révélé aucun signe de sensibilisation.

Des chiens, des lapins et des rats ont été exposés à l'atmosphère d'une chambre produite par 30 secondes de nébulisation d'une solution d'acétylcystéine à 20 %; ces animaux sont demeurés dans cette atmosphère pendant 15 autres minutes. Ils ont été exposés deux fois par jour, pendant 35 jours consécutifs. D'autres groupes de lapins, de rats et de cobayes ont été exposés à l'atmosphère d'une chambre produite par nébulisation continue d'une solution d'acétylcystéine à 20 % 1 heure par jour, 5 jours par semaine, pendant 12 semaines. Aucun changement clinique ou histopathologique n'a pu être attribué à l'acétylcystéine.

Aucun signe d'irritation locale n'a été observé après l'injection intracutanée d'acétylcystéine à des cobayes. L'activité ciliaire de la trachée excisée de rats n'a pas été inhibée par une application topique d'acétylcystéine.

Des études de mécanisme toxicologique ont indiqué que le profil antidotal de l'acétylcystéine n'est pas lié à la clairance plasmatique ou urinaire facilitée de l'acétaminophène ou de ses métabolites, ni au clivage de liaisons covalentes ni à une redistribution tissulaire importante de l'acétaminophène ou de ses métabolites. Le traitement antidotal par l'acétylcystéine a été associé à une augmentation du conjugué mercapturate dans l'urine, ce qui laisse croire que l'acétylcystéine, comme le glutathion endogène, pourrait servir de substrat pour la détoxification du métabolite réactif de l'acétaminophène.