

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS

**ACÉTYLCYSTÉINE INJECTABLE**

Solution d'acétylcystéine USP

200 mg/mL

Solution pour injection, inhalation ou administration orale

Mucolytique

Antidote du surdosage de l'acétaminophène

Teligent OÜ  
Akadeemia tee 21/5  
Tallinn, Estonia

Date de révision :  
le 08 août 2019

Importateur/Distr. :  
Teligent Canada Inc.  
Mississauga, Ontario  
L5R 3P9

N° de contrôle de soumission : 230154

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	20
TOXICOLOGIE .....	21
RÉFÉRENCES .....	23
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS .....</b>	<b>24</b>

# ACÉTYLCYSTÉINE INJECTABLE

Solution d'acétylcystéine USP

200 mg/mL

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Inhalation/ Intraveineuse/Orale	Solution/ 200 mg/mL	EDTA de disodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'acétylcystéine injectable (acétylcystéine à 200 mg/mL) est indiquée pour :

- le traitement adjuvant chez les patients qui présentent des sécrétions anormales, visqueuses ou épaisses, des affections bronchopulmonaires chroniques (emphysème chronique, bronco-emphysème, bronchite asthmatique chronique, tuberculose, bronchiectasie et amylose pulmonaire primaire); qui souffrent de maladies bronchopulmonaires aiguës (pneumonie, bronchite et trachéobronchite), de complications pulmonaires de la fibrose kystique, des suites des soins de trachéostomies, des complications pulmonaires à la suite d'une chirurgie; au cours d'une anesthésie; qui présentent des affections thoraciques post-traumatiques, des affaissements pulmonaires dus à l'obstruction par du mucus; au cours d'examen bronchiques diagnostiques (bronchogrammes, bronchospirométries et cathétérismes bronchiaux);
- comme antidote pour prévenir ou amoindrir la lésion hépatique susceptible de se produire à la suite de l'ingestion d'une quantité potentiellement hépatotoxique d'acétaminophène.

### CONTRE-INDICATIONS

L'acétylcystéine injectable est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à un de ses ingrédients. Il n'existe pas de contre-indications connues à l'administration orale ou intraveineuse de l'acétylcystéine dans le traitement du surdosage de l'acétaminophène.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

Lors de l'administration de l'acétylcystéine en tant qu'agent mucolytique, le patient pourrait remarquer une légère odeur désagréable, laquelle deviendra rapidement imperceptible. Après la nébulisation avec masque facial, il se peut que le visage du patient soit collant, mais le film poisseux est facilement éliminé avec de l'eau.

L'acétylcystéine est incompatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel. On peut utiliser de la silicone et du caoutchouc ou du plastique laqué avec l'acétylcystéine.

Dans certaines circonstances, l'acétylcystéine peut changer de teinte dans un flacon entamé. La couleur violet pâle est le résultat d'une réaction chimique qui ne diminue pas de manière importante l'activité mucolytique ni l'innocuité de l'acétylcystéine.

La nébulisation continue d'une solution d'acétylcystéine dans un gaz sec entraînera une concentration accrue du médicament dans le nébuliseur en raison de l'évaporation du solvant. Une concentration extrême pourrait entraver la nébulisation et la libération efficace du médicament. La dilution de la solution pour nébulisation dans de l'eau stérile pour injection réglera ce problème au moment où la concentration se produit.

### **Surcharge liquidienne**

L'administration de l'acétylcystéine par voie intraveineuse peut entraîner une surcharge liquidienne, ce qui peut causer une hyponatrémie ou des crises convulsives et même être fatal. La prudence est de mise lors de l'administration aux enfants, aux patients qui doivent faire l'objet d'une restriction liquidienne et à ceux qui pèsent moins de 40 kg en raison du risque de surcharge liquidienne. Pour éviter la surcharge liquidienne, suivre les recommandations concernant la dilution présentées dans le tableau 3 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Gastro-intestinal**

Le surdosage aigu de l'acétaminophène cause parfois des vomissements graves et persistants. L'administration d'acétylcystéine peut aggraver les vomissements. Chez les patients qui présentent un risque d'hémorragie gastrique (p. ex. en présence de varices œsophagiennes ou d'ulcères gastro-duodénaux), on doit soupeser le risque d'hémorragie gastro-intestinale en regard du risque de toxicité hépatique avant d'administrer de l'acétylcystéine. Diluer l'acétylcystéine dans des boissons au cola réduit la propension de l'acétylcystéine administrée par voie orale à augmenter les vomissements.

### **Hématologique**

Des variations des paramètres hématologiques ont été observées en cas de traitement à la N-acétylcystéine. Certaines de ces variations ont entraîné une réduction du temps de prothrombine, mais la plupart ont entraîné une légère augmentation du temps de prothrombine. Il convient d'administrer de la vitamine K si le temps de prothrombine dépasse 1,5 ou du plasma frais congelé s'il dépasse 3,0.

### **Hépatique**

En cas d'encéphalopathie indiscutablement causée par une insuffisance hépatique, le traitement

par l'acétylcystéine doit être interrompu pour éviter l'administration supplémentaire de substances azotées. Bien qu'il n'existe pas de données indiquant que l'acétylcystéine ait une incidence négative sur l'insuffisance hépatique, ce fait demeure théoriquement possible.

### **Respiratoire**

Après l'administration adéquate de l'acétylcystéine, une augmentation du volume des sécrétions bronchiques liquéfiées peut se produire. Si la toux est insuffisante, les voies respiratoires doivent être maintenues ouvertes par succion mécanique, au besoin. En cas d'obstruction mécanique importante causée par un corps étranger ou par de l'accumulation locale, les voies respiratoires doivent être dégagées par aspiration endotrachéale, avec ou sans bronchoscopie.

La prudence est de mise lors de l'administration de l'acétylcystéine chez les patients asthmatiques et chez ceux qui ont des antécédents de bronchospasmes. Les patients asthmatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors de la mise en route du traitement à l'acétylcystéine et tout au long de celui-ci. En cas d'évolution des bronchospasmes, il faut immédiatement mettre fin au traitement.

### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité graves et aiguës, dont des éruptions cutanées, de l'hypotension, une respiration sifflante et/ou un essoufflement, ont été observées chez des patients qui recevaient de l'acétylcystéine par voie intraveineuse pour traiter un surdosage d'acétaminophène. Ces réactions sont survenues peu de temps après le début de la perfusion. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, arrêter immédiatement la perfusion d'acétylcystéine et instaurer le traitement adéquat.

Des réactions d'hypersensibilité survenues après l'administration de l'acétylcystéine par voie intraveineuse ont été déclarées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, arrêter immédiatement la perfusion d'acétylcystéine injectable et instaurer le traitement adéquat.

On a observé, quoique rarement, de l'urticaire généralisée chez les patients traités à l'acétylcystéine par voie orale pour le traitement du surdosage de l'acétaminophène. En cas d'urticaire généralisée et de manifestation d'autres symptômes allergiques, interrompre le traitement à l'acétylcystéine, à moins qu'il ne soit considéré comme essentiel et que les symptômes d'allergie ne puissent être maîtrisés autrement.

Des cas aigus de bouffées vasomotrices et d'érythème cutané peuvent survenir chez les patients qui reçoivent de l'acétylcystéine par voie intraveineuse. Ces réactions se manifestent généralement de 30 à 60 minutes après le début de la perfusion et se résorbent souvent spontanément malgré la poursuite de la perfusion d'acétylcystéine. Si la réaction à l'acétylcystéine se manifeste par plus que des bouffées vasomotrices et de l'érythème, le traitement à instaurer est celui d'une réaction d'hypersensibilité.

La prise en charge des réactions d'hypersensibilité moins graves doit être fondée sur la gravité de la réaction et comprendre une interruption temporaire de la perfusion et/ou l'administration d'antihistaminiques. La perfusion d'acétylcystéine peut être reprise avec prudence après l'instauration du traitement des symptômes d'hypersensibilité. Par contre, si la réaction

d'hypersensibilité se manifeste de nouveau après la reprise du traitement ou si elle est plus grave que la précédente, le traitement à l'acétylcystéine doit être abandonné et une autre solution de prise en charge du patient doit être envisagée.

### ***Populations particulières***

#### **Femmes enceintes et femmes qui allaitent**

Avant d'administrer l'acétylcystéine à une femme enceinte, il convient de soupeser les risques en regard des éventuels bienfaits du traitement. L'innocuité de la N-acétylcystéine chez les femmes enceintes n'a pas été étudiée dans le cadre d'études cliniques prospectives officielles. Par contre, l'expérience clinique dont on dispose révèle que l'administration de la N-acétylcystéine dans le traitement du surdosage de l'acétaminophène chez les femmes enceintes est efficace.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion du médicament dans le lait maternel. L'allaitement est donc déconseillé pendant ou immédiatement après la prise de ce médicament.

#### ***Risques de maladie chez la femme enceinte et/ou l'embryon ou le fœtus***

L'acétaminophène et l'acétylcystéine traversent le placenta. En cas de surdosage d'acétaminophène, le fait de retarder le moment de l'instauration du traitement chez les femmes enceintes dont le taux plasmatique d'acétaminophène est potentiellement toxique peut accroître le risque de morbidité et de mortalité chez la mère et le fœtus.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Le taux plasmatique ou sérique d'acétaminophène chez les patients traités pour l'ingestion d'une quantité potentiellement hépatotoxique de ce produit doit être obtenu au moins 4 heures après l'ingestion et tout au long du traitement à l'acétylcystéine. De plus, des épreuves de laboratoire visant à surveiller la fonction hépatique et rénale de même que l'équilibre électrolytique et hydrique doivent être réalisées avant et tout au long du traitement à l'acétylcystéine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – COMME ANTIDOTE DU SURDOSAGE DE L'ACÉTAMINOPHÈNE, Considérations posologiques).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Effets indésirables, en ordre de fréquence : stomatites, nausées et rhinorrhées. La sensibilité et la sensibilisation à l'acétylcystéine ont rarement été signalées. Certains patients vulnérables, particulièrement les patients asthmatiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), peuvent présenter divers degrés de bronchospasmes associés à l'administration d'acétylcystéine en nébulisation. Dans la plupart des cas, un soulagement rapide est obtenu grâce à l'administration d'un bronchodilatateur en nébulisation.

L'administration de l'acétylcystéine par voie orale ou intraveineuse, surtout aux doses importantes nécessaires au traitement du surdosage de l'acétaminophène, peut entraîner les effets indésirables suivants, en ordre de fréquence : nausées, vomissements et autres symptômes gastro-intestinaux.

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées suivant l'administration d'acétylcystéine par voie intraveineuse. Les symptômes comprennent les cas aigus de bouffées vasomotrices et d'érythème, l'œdème angioneurotique, la tachycardie ou l'hypertension, les éruptions cutanées, le prurit, l'œdème du visage, l'urticaire, l'hypotension et les bronchospasmes ou la détresse respiratoire.

Les autres effets indésirables qui ont été signalés comprennent les suivants : réactions au point d'injection, toux, oppression ou douleur thoracique, enflure des yeux, transpiration, malaise, élévation de la température, vasodilatation, vision trouble, bradycardie, douleur au visage ou aux yeux, syncope, acidose, thrombocytopénie, arrêt respiratoire ou cardiaque, stridor, anxiété, extravasation, arthropathie, arthralgie, détérioration de la fonction hépatique, crises convulsives généralisées, cyanose, diminution de l'urémie.

Une hypokaliémie et des variations des résultats d'ECG ont été observées chez les patients présentant une intoxication à l'acétaminophène, peu importe le traitement administré. La surveillance de la concentration plasmatique du potassium est donc recommandée.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Compatibilité.

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

L'acétylcystéine pourrait entraîner une fausse réaction positive de cétones urinaires dans les épreuves sur bandelettes réactives.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **À TITRE D'AGENT MUCOLYTIQUE :**

#### **Considérations posologiques**

L'acétylcystéine injectable est offerte en flacons de verre de 10 mL ou de 30 mL. La solution à 200 mg/mL peut être diluée dans une solution saline normale stérile ou de l'eau stérile pour injection.

**Nébulisation – masque facial, embout buccal, trachéostomie :** En cas de nébulisation par masque facial, embout buccal ou tube de trachéostomie, il est possible d'administrer de 1 à 10 mL de la solution à 200 mg/mL toutes les 2 à 6 heures. La dose recommandée pour la plupart des patients est de 3 à 5 mL de la solution à 200 mg/mL, 3 ou 4 fois par jour.

**Nébulisation – tente à oxygène, croupette :** Dans certaines circonstances particulières, il peut être nécessaire de nébuliser la solution dans une tente à oxygène ou une croupette. Cette méthode doit être personnalisée selon l'appareillage disponible et les besoins particuliers du patient. Cette méthode d'administration exige des volumes importants de solution, parfois jusqu'à 300 mL au

cours d'une seule période de traitement. Si l'usage de la tente à oxygène ou de la croupette s'impose, la dose recommandée est le volume de solution qui assurera une nébulisation très épaisse dans la tente ou dans la croupette durant la période requise. L'administration intermittente ou continue pendant des périodes prolongées, y compris pendant la nuit, peut s'avérer souhaitable.

**Instillation directe** : en cas d'instillation directe, on peut administrer de 1 à 2 mL de solution dosée à 100-200 mg/mL aussi souvent qu'à toutes les heures.

**Instillation endotrachéale** : Dans le cadre de soins infirmiers courants prodigués à des patients ayant subi une trachéostomie, on peut administrer de 1 à 2 mL d'une solution dosée à 100-200 mg/mL, 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, par insertion (sous anesthésie locale et vision directe) d'un petit cathéter de plastique dans la trachée. De 2 à 5 mL d'une solution à 200 mg/mL peuvent être instillés par une seringue connectée au cathéter.

L'acétylcystéine peut aussi être administrée par un cathéter endotrachéal percutané. Il est possible d'administrer de 1 à 2 mL de la solution à 200 mg/mL par une seringue reliée au cathéter toutes les 1 à 4 heures.

**Bronchogrammes diagnostiques** : Pour l'examen diagnostique des bronches, administrer 2 ou 3 doses de 1 à 2 mL de la solution à 200 mg/mL, par nébulisation ou instillation endotrachéale, avant l'intervention.

### **Administration d'un aérosol**

Matériaux : L'acétylcystéine injectable peut être administrée en utilisant des nébuliseurs conventionnels faits de plastique ou de verre. Certaines substances entrant dans la composition de nébuliseurs réagissent à l'acétylcystéine. Les plus réactifs sont certains métaux (notamment le fer et le cuivre) et le caoutchouc. Les pièces qui pourraient entrer en contact avec la solution d'acétylcystéine doivent donc être faites des matériaux suivants : verre, plastique, aluminium, aluminium anodisé, métal chromé, tantale, argent sterling ou acier inoxydable. L'argent peut ternir après exposition, mais cette réaction n'est pas nuisible au patient et n'a pas d'incidence sur l'action du médicament.

Gaz de nébulisation : pour fournir la pression nécessaire à la nébulisation de la solution, utiliser du gaz comprimé dans un réservoir (air) ou dans un compresseur d'air. De l'oxygène peut également être utilisé, mais avec la prudence habituelle chez les patients atteints de maladies respiratoires graves ou qui présentent une rétention de CO<sub>2</sub>.

Équipement : L'acétylcystéine injectable est généralement administrée sous forme de brume fine qui produit un effet local, et le nébuliseur utilisé doit pouvoir produire une quantité optimale de particules de divers volumes convenables.

Le choix d'appareil à nébulisation dépend des objectifs en matière de volume des particules et de

débit d'administration. Les nébuliseurs qui sont offerts sur le marché produisent une bruine d'acétylcystéine adéquate pour la rétention dans les voies respiratoires. La plupart des nébuliseurs testés libèrent une proportion élevée de la solution médicamenteuse sous forme de particules de moins de 10 microns de diamètre. Il a été démontré que les particules de 10 microns de diamètre ou moins sont adéquatement retenues dans les voies respiratoires.

Les nébuliseurs en ampoule peuvent être utilisés, mais il n'est pas recommandé d'en faire l'utilisation régulière pour nébuliser l'acétylcystéine injectable, puisque la quantité de produit libérée est généralement trop restreinte. Certains nébuliseurs à main libèrent des particules dont le volume est supérieur au volume optimal en inhalothérapie.

Nébuliseurs à chaud : LA ACÉTYLCYSTÉINE INJECTABLE NE DOIT PAS ÊTRE VERSÉE DIRECTEMENT DANS LA CUVE D'UN NÉBULISEUR À CHAUD. Un nébuliseur à chaud peut être utilisé avec l'appareillage de nébulisation pour offrir une atmosphère saturée en vapeur chaude si l'acétylcystéine injectable en aérosol est introduite par un nébuliseur à froid distinct. Les précautions habituelles visant l'administration d'une bruine saturée en vapeur chaude doivent être prises.

La solution peut être inhalée directement à partir du nébuliseur. Les nébuliseurs peuvent aussi être fixés à des masques faciaux de plastique, des tentes faciales de plastique, des sondes buccales de plastique, des tentes à oxygène de modèles classiques de plastique ou des tentes à oxygène de tête. Des nébuliseurs appropriés peuvent également être fixés à divers appareils respiratoires à pression positive intermittente (IPPB).

L'appareillage de nébulisation doit être nettoyé immédiatement après chaque usage, car les résidus risquent d'obstruer les petits orifices ou de corroder les pièces de métal.

Nébulisation prolongée : Lorsque  $\frac{3}{4}$  du volume initial d'acétylcystéine injectable a été nébulisé, il faut ajouter de l'eau stérile pour injection (un volume approximativement égal à celui de la solution restante) dans le nébuliseur. Le risque de concentration de l'agent qui se trouve dans le solvant résiduel après une nébulisation prolongée est ainsi écarté.

Conservation des flacons ouverts : Si seulement une portion de la solution est utilisée, le flacon entamé doit être conservé au réfrigérateur et utilisé dans les 96 heures qui suivent afin de réduire au minimum le risque de contamination.

### **Compatibilité**

La compatibilité physique et chimique des solutions d'acétylcystéine avec d'autres médicaments couramment administrés par nébulisation, instillation directe ou application topique a été testée (voir Tableau 1 : ÉPREUVES DE COMPATIBILITÉ DE L'ACÉTYLCYSTÉINE).

L'acétylcystéine n'est pas compatible avec tous les antibiotiques. Par exemple, les antibiotiques suivants se sont révélés incompatibles lorsque mélangés dans la même solution que l'acétylcystéine : le chlorhydrate de tétracycline et le lactobionate d'érythromycine. Ces agents peuvent être administrés sous forme de solutions distinctes, au besoin.

**Tableau 1 : ÉPREUVES DE COMPATIBILITÉ DE L'ACÉTYLCYSTÉINE\***

Produits et/ou agents	Compatibilité	Ratio testé**	
		Acétylcystéine	Produit ou agent
<b>ANESTHÉSIQUE, GAZ</b>			
Halothane USP	Compatible	20 %	Infini
Oxyde de diazote USP	Compatible	20 %	Infini
<b>ANESTHÉSIQUE, LOCAL</b>			
Chlorhydrate de cocaïne	Compatible	10 %	5 %
Chlorhydrate de lidocaïne	Compatible	10 %	2 %
Chlorhydrate de tétracaïne	Compatible	10 %	1 %
<b>ANTIBACTÉRIENS</b>			
Pénicilline G potassique (mélanger et utiliser immédiatement)	Compatible	10 %	100 000 U/mL
Bacitracine (mélanger et utiliser immédiatement)	Compatible	10 %	5 000 U/mL
Sulfate de polymyxine B	Compatible	10 %	50 000 U/mL
Succinate de chloramphénicol, succinate de sodium	Compatible	20 %	20 mg/mL
Lactobionate d'érythromycine	Incompatible	10 %	15 mg/mL
Chlorhydrate de tétracycline	Incompatible	10 %	12,5 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	Compatible	13,3 % (2 parties)	0,33 % (1 partie)
Chlorhydrate d'épinéphrine (1:100)	Compatible	13,3 % (2 parties)	(1 partie)
<b>SOLUTION DE CONTRASTE</b>			
Huile iodée USP	Incompatible	20 %/20 mL	40 %/10 mL
<b>DÉCONGESTIONNANTS</b>			
Chlorhydrate de phényléphrine	Compatible	3,0 %	0,25 %
Chlorhydrate de phényléphrine	Compatible	13,3 % (2 parties)	0,16 % (1 partie)
<b>DÉTERGENTS</b>			
Alevaire	Compatible	13,3 % (2 parties)	(1 partie)
Tergemist	Compatible	13,3 % (2 parties)	(1 partie)
<b>SOLVANTS</b>			
Propylèneglycol	Compatible	3 %	10 %
Alcool	Compatible	12 %	10-20 %
<b>CORTICOSTÉROÏDES</b>			
21-phosphate de prednisolone	Compatible	16,7 %	3,3 mg/mL
21-phosphate de la dexaméthasone phosphate	Compatible	16 %	0,8 mg/mL
<b>AUTRES AGENTS</b>			
Peroxyde d'hydrogène	Incompatible	(Tous les ratios)	

\***Compatible** signifie qu'aucun changement physique visible n'a été observé dans le mélange et qu'aucune incompatibilité chimique n'était prévue. Tous les mélanges ont été soumis à une analyse de compatibilité chimique à court terme fondée sur l'évaluation de la concentration d'acétylcystéine après l'incorporation.

**Incompatible** signifie qu'un précipité s'est formé, que la couleur, la clarté ou l'odeur a changé, ou qu'une autre altération physico-chimique a été observée.

\*\*Les valeurs entre parenthèses correspondent au rapport entre le volume de solution d'acétylcystéine et le volume de solution analysée.

Ces données ne sont fournies qu'à titre d'information pour prévoir les éventuels problèmes associés à la préparation de composés. Elles ne doivent pas être prises pour des recommandations concernant l'association de l'acétylcystéine à d'autres médicaments. L'appartenance à la catégorie « compatible », selon le tableau, n'exclut pas la possibilité d'une incompatibilité puisque les données sont uniquement tirées d'études de compatibilité à court terme. Les fabricants de médicaments peuvent en outre modifier leurs préparations, ce qui peut avoir une incidence sur les compatibilités.

Si la préparation d'un mélange est jugée souhaitable, ce mélange doit être administré le plus vite possible une fois prêt. Ne pas conserver de mélanges non utilisés.

### **COMME ANTIDOTE AU SURDOSAGE DE L'ACÉTAMINOPHÈNE :**

#### **Considérations posologiques**

En cas de surdosage de l'acétaminophène, l'acétylcystéine injectable doit être administrée dès que possible, peu importe le moment de l'ingestion. Pour protéger efficacement contre les lésions hépatiques graves, le traitement au moyen de l'acétylcystéine injectable doit être amorcé dans les 10 heures suivant l'ingestion aiguë d'acétaminophène. Certaines données révèlent que l'efficacité du traitement diminue progressivement après ce délai, possiblement au cours des 24 heures qui suivent. Toutefois, si l'heure de l'ingestion aiguë de l'acétaminophène n'est pas connue, l'acétylcystéine injectable doit être administrée immédiatement.

On ne doit pas perdre de vue qu'après l'ingestion d'une dose toxique d'acétaminophène, le patient peut d'abord paraître relativement en forme et peut même continuer de vaquer à ses occupations normales pendant un jour ou deux avant que l'insuffisance hépatique ne survienne.

Marche à suivre recommandée :

1. Procéder promptement à un lavage gastrique.
2. En cas de surdosage d'un mélange de médicaments, il peut être indiqué de donner du charbon activé. Le charbon activé absorbe l'acétylcystéine et réduit son efficacité. Par conséquent, si du charbon activé a été administré, l'administration intraveineuse de l'acétylcystéine est recommandée. Si du charbon activé a été administré, effectuer un lavage gastrique avant d'administrer le traitement à l'acétylcystéine par voie orale.
3. Obtenir un échantillon de plasma ou de sérum sanguin pour déterminer la concentration d'acétaminophène au moins 4 heures après l'ingestion aiguë de l'acétaminophène. Les concentrations d'acétaminophène obtenues au cours des 4 heures suivant l'ingestion peuvent être trompeuses puisque'elles ne correspondent peut-être pas aux concentrations maximales. Le dosage de l'acétaminophène est une méthode fiable pour déterminer le pronostic de l'éventuelle hépatotoxicité. De plus, ce test sert de base à la détermination de la nécessité de poursuivre l'administration des doses d'entretien du traitement à

l'acétylcystéine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Interprétation du dosage de l'acétaminophène).

4. Obtenir les résultats des analyses sanguines suivantes pour surveiller la fonction hépatique et rénale et l'équilibre électrolytique et hydrique : ASAT, ALAT, bilirubine, temps de prothrombine, rapport international normalisé (RIN), créatinine, azote uréique du sang, glycémie et électrolytes.
5. Administrer **immédiatement** la **dose d'attaque** d'acétylcystéine, conformément aux indications des tableaux 2 et 3, selon la voie d'administration employée. **Ne pas** attendre les résultats des analyses sanguines et des épreuves de laboratoire pour commencer l'administration de l'acétylcystéine.
6. **La dose d'entretien** doit être administrée après la dose d'attaque, conformément aux indications ci-dessous et à celles des tableaux 2 et 3. Déterminer la nécessité de la poursuite du traitement à l'acétylcystéine après l'administration de la dose d'attaque en se fondant sur la concentration plasmatique de l'acétaminophène et la ligne correspondant à la toxicité dans le nomogramme (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Interprétation du dosage de l'acétaminophène, Figure 1).
7. En cas d'administration orale du traitement, si le patient vomit la dose d'attaque ou une dose orale d'entretien moins d'une heure après son administration, répéter l'administration de cette dose. Si le patient vomit les doses orales d'acétylcystéine, administrer l'antidote par intubation duodénale ou par voie intraveineuse.
8. Répéter les épreuves (ASAT, ALAT, bilirubine, temps de prothrombine, créatinine, azote uréique du sang, glycémie et électrolytes) tous les jours si le taux plasmatique d'acétaminophène se trouve dans la fourchette potentiellement toxique, conformément aux indications ci-dessous. Ces épreuves peuvent être répétées régulièrement pour surveiller la fonction hépatique, même une fois que le taux plasmatique d'acétaminophène atteint des valeurs inférieures au taux toxique et/ou après l'administration de la dernière dose d'entretien, et ce, pour déterminer la nécessité de la poursuite du traitement à l'acétylcystéine.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Guide posologique et préparation de l'acétylcystéine injectable pour administration orale :**

Pour administrer le traitement par voie orale, la solution à 200 mg/mL doit être diluée dans du cola ou une autre boisson gazeuse pour obtenir une concentration de 50 mg/mL d'acétylcystéine (voir TABLEAU 2 : GUIDE POSOLOGIQUE ET PRÉPARATION POUR ADMINISTRATION ORALE). Pour administrer le traitement par une sonde gastrique ou une sonde de Miller-Abbott, la solution peut être diluée avec de l'eau. Les dilutions doivent être fraîchement préparées et administrées au cours de l'heure suivant leur préparation. Les solutions non diluées restantes des flacons entamés peuvent être conservées au réfrigérateur pendant un maximum de 96 heures.

*Adultes et enfants* : La dose d'attaque recommandée est de 140 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien est de 70 mg/kg. La première dose d'entretien est administrée 4 heures après la dose d'attaque. La dose d'entretien est ensuite reprise toutes les 4 heures, pour un total de 17 doses, sauf si le dosage de l'acétaminophène révèle que le taux n'est pas toxique, conformément aux indications ci-dessus (étape 8 de la marche à suivre).

**TABLEAU 2 : GUIDE POSOLOGIQUE ET PRÉPARATION POUR ADMINISTRATION ORALE**

**Doses en fonction du poids :**

Poids corporel (kg)	Dose totale d'acétylcystéine (mg)	Volume d'acétylcystéine injectable à 200 mg/mL (mL)	Volume du diluant (mL)	Volume total de la solution à 50 mg/mL (mL)
<b>DOSE D'ATTAQUE (140 mg/kg)**</b>				
100-110	15 000	75	225	300
90-100	14 000	70	210	280
80-90	13 000	65	195	260
70-80	11 000	55	165	220
60-70	10 000	50	150	200
50-60	8 000	40	120	160
40-50	7 000	35	105	140
30-40	6 000	30	90	120
20-30	4 000	20	60	80
<b>DOSE D'ENTRETIEN (70 mg/kg)**</b>				
100-110	7 500	37	113	150
90-100	7 000	35	105	140
80-90	6 500	33	97	130
70-80	5 500	28	82	110
60-70	5 000	25	75	100
50-60	4 000	20	60	80
40-50	3 500	18	52	70
30-40	3 000	15	45	60
20-30	2 000	10	30	40

\*\* Si le patient pèse moins de 20 kg, ce qui est normalement le cas des patients de moins de 6 ans, la dose d'acétylcystéine injectable doit être calculée. Il faut ajouter 3 mL de diluant à chaque mL de solution à 200 mg/mL pour obtenir 50 mg/mL de solution à administrer. Multiplier le nombre de kg de poids du patient par la dose finale (140 mg/kg ou 70 mg/kg) et diviser par la concentration de la solution (50 mg/mL). Le résultat est la dose en mL à administrer. Ne pas réduire la proportion de diluant. Une augmentation de l'irritation gastro-intestinale est associée à l'augmentation de la concentration de l'acétylcystéine.

**Guide posologique et préparation de l'acétylcystéine injectable pour administration intraveineuse :**

Suivant le surdosage de l'acétaminophène, l'acétylcystéine injectable peut être administrée par voie intraveineuse, conformément au guide posologique du tableau 3. Les dilutions recommandées doivent être préparées avec du dextrose à 5 % dans de l'eau, au besoin.

Le flacon d'acétylcystéine injectable pour administration intraveineuse doit être considéré comme un produit à usage unique. Les solutions recommandées dans chacune des colonnes du tableau 3 doivent être fraîchement préparées et administrées dans les délais prescrits.

*Adultes et enfants* : Le traitement complet à l'acétylcystéine comprend 3 perfusions intraveineuses, conformément aux indications du tableau 3.

**TABLEAU 3 : GUIDE POSOLOGIQUE ET PRÉPARATION DE LA ACÉTYLCYSTÉINE INJECTABLE POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE**

Perfusion	Perfusion initiale (dans du dextrose à 5 % pendant 15 minutes)		2 <sup>e</sup> perfusion (dans 500 mL de dextrose à 5 % pendant 4 heures)	3 <sup>e</sup> perfusion (dans 1 litre de dextrose à 5 % pendant 16 heures)
	Poids corporel (kg)	Acétylcystéine (mL)	Dextrose à 5 % (mL)	Acétylcystéine (mL)
10-15	11,25	40	3,75	7,5
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

Les volumes et les débits de perfusion suggérés plus haut doivent être ajustés selon les circonstances médicales. Les restrictions liées au volume de liquide administré par voie parentérale de même que le degré d'hydratation et le taux sérique d'électrolytes de chaque patient doivent être surveillés de près.

**Interprétation des résultats du dosage de l'acétaminophène**

L'ingestion aiguë d'acétaminophène de l'ordre de 150 mg/kg ou plus peut entraîner une hépatotoxicité. Par contre, la quantité de médicament ingérée signalée est souvent inexacte et n'est donc pas un critère fiable pour déterminer le traitement du surdosage. **PAR CONSÉQUENT, IL EST ESSENTIEL, POUR ÉVALUER LES RISQUES POSSIBLES D'HÉPATOXICITÉ, QUE LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES OU SÉRIQUES D'ACÉTAMINOPHÈNE SOIENT ÉVALUÉES AUSSITÔT QUE POSSIBLE, AU MOINS 4 HEURES APRÈS UN SURDOSAGE AIGU (NE PAS ATTENDRE LES RÉSULTATS DES ÉPREUVES POUR INSTAURER LE TRAITEMENT À L'ACÉTYLCYSTÉINE).**

## **Nomogramme (Rumack-Matthew) permettant l'estimation du potentiel d'hépatotoxicité par suite de l'ingestion aiguë d'acétaminophène**

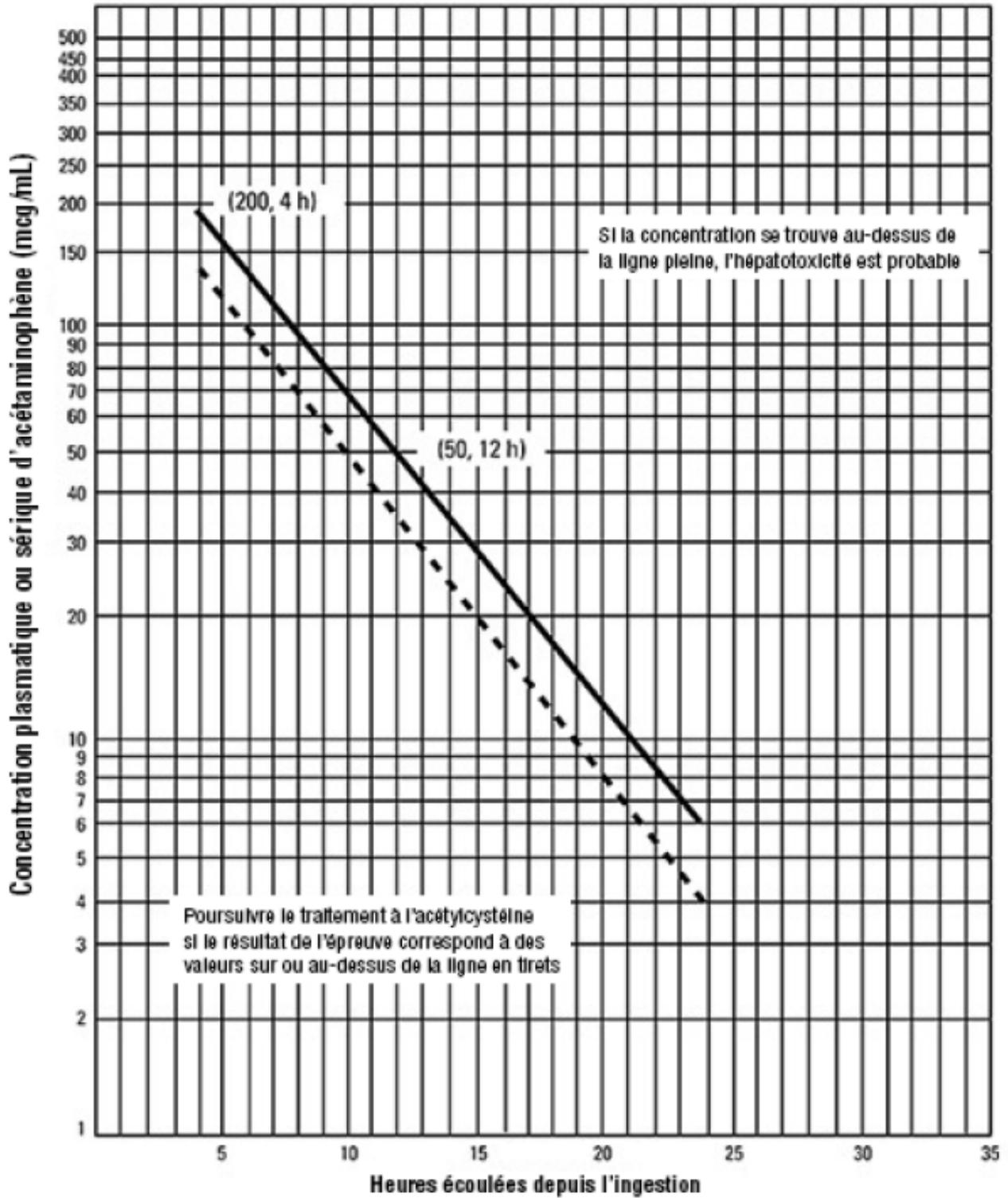
Le nomogramme Rumack-Matthew, Figure 1, doit être utilisé pour estimer la probabilité que les concentrations plasmatiques d'acétaminophène associées aux intervalles post-ingestion entraînent une hépatotoxicité.

1. Lorsque les résultats du dosage de l'acétaminophène dans le plasma sont disponibles, consulter le nomogramme (Figure 1) pour déterminer si la concentration plasmatique se trouve dans la fourchette de valeurs potentiellement toxique. Les valeurs qui se trouvent au-dessus de la ligne pleine joignant le point correspondant à 200 mcg/mL à 4 heures au point correspondant à 50 mcg/mL à 12 heures sont associées à un risque de toxicité hépatique si un antidote n'est pas administré.
2. Si le taux plasmatique se trouve au-dessus de la ligne en tirets, poursuivre le traitement d'entretien à l'acétylcystéine. La prudence étant de mise, la ligne en tirets est tracée 25 % en dessous de la ligne pleine, laquelle est formée des valeurs associées à un risque de toxicité.
3. Si le taux plasmatique se trouve en dessous de la ligne en tirets, le risque de toxicité hépatique est minime et le traitement à l'acétylcystéine peut être interrompu. Toutefois, il est recommandé de poursuivre la surveillance du taux sérique d'ASAT et d'ALAT, du temps de prothrombine et du RIN. La poursuite du traitement au moyen de la dose d'entretien peut également être requise si le taux de l'ASAT et de l'ALAT augmente encore ou si le RIN demeure élevé.
4. Le taux d'acétaminophène, d'ASAT et d'ALAT, le temps de prothrombine et le RIN doivent être vérifiés après l'administration de la dernière dose d'entretien pour déterminer la nécessité de poursuivre le traitement à l'acétylcystéine.

### ***Considérations***

1. Les recommandations de traitement fondées sur ce nomogramme ne s'appliquent pas aux patients qui ont ingéré une dose d'acétaminophène supérieure à celles qui sont recommandées pour des périodes prolongées. Le traitement à l'acétylcystéine chez ces patients doit être fondé sur la concentration sérique et plasmatique de l'acétaminophène et sur les résultats des épreuves de laboratoire réalisées pour surveiller la fonction hépatique et rénale de même que l'équilibre électrolytique et hydrique.
2. L'ingestion chronique d'alcool et/ou les traitements concomitants aux barbituriques, la malnutrition et la prise d'inducteurs des enzymes du CYP450 peuvent provoquer une augmentation de la formation d'un métabolite hépatotoxique, le NAPQI, peu importe la dose d'acétaminophène. Les données du nomogramme peuvent donner lieu à une sous-estimation du risque d'hépatotoxicité. Il est donc conseillé d'envisager l'instauration du traitement chez ces patients, même si la concentration d'acétaminophène ne se trouve pas dans la fourchette toxique.

**FIGURE 1 : Nomogramme : Concentration plasmatique ou sérique d'acétaminophène vs temps écoulé depuis l'ingestion de l'acétaminophène**



### **Traitement de soutien du surdosage de l'acétaminophène :**

1. Maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique en se fondant sur l'évaluation clinique de l'hydratation et du taux sérique d'électrolytes.
2. Traiter l'hypoglycémie au besoin.
3. Administrer de la vitamine K si le ratio du temps de Quick dépasse 1,5 ou administrer du plasma frais congelé s'il dépasse 3,0.
4. Éviter l'administration de diurétiques ou la diurèse forcée. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne se sont pas révélées utiles.

### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Selon les données dont on dispose, le surdosage de l'acétylcystéine est associé à des effets semblables à des réactions d'hypersensibilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), mais ces effets peuvent être plus graves. Des mesures de soutien générales doivent être mises en œuvre.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

##### Mode d'action à titre d'agent mucolytique :

La viscosité des sécrétions muqueuses pulmonaires dépend de leur teneur en mucoprotéines et, dans une moindre mesure, de leur concentration en acide désoxyribonucléique (ADN). Ce dernier augmente en fonction de la purulence, qui, elle, est causée par les débris cellulaires. L'action mucolytique de l'acétylcystéine est associée au groupe sulfhydryle de la molécule. Ce groupe « défait » probablement des liaisons disulfures dans le mucus, réduisant ainsi la viscosité. L'activité mucolytique de l'acétylcystéine n'est pas modifiée par la présence d'ADN, mais elle est stimulée par l'augmentation du pH. Une mucolyse significative se produit en présence de pH de 7 à 9.

##### Mode d'action à titre d'antidote du surdosage de l'acétaminophène :

L'acétaminophène est rapidement absorbé dans le tube digestif supérieur suivant son ingestion; les concentrations plasmiqes maximales sont atteintes de 30 à 60 minutes après l'administration de doses thérapeutiques, et généralement en 4 heures suivant une surdose. Le composé d'origine, qui est en soi non toxique, subit une importante transformation métabolique dans le foie pour former principalement les conjugués du glucuronide et les sulfoconjugués, également non toxiques et rapidement excrétés dans l'urine.

Une petite fraction de la dose ingérée est métabolisée dans le foie, par oxydation, par le système enzymatique P-450 (principalement par le CYP2E1), pour générer un métabolite intermédiaire réactif potentiellement toxique (N-acétyl-p-benzoquinone imine, ou NAPQI). Le NAPQI se conjugue rapidement avec le glutathion hépatique avant d'être métabolisé de nouveau pour

former les conjugués non toxiques de la cystéine et de l'acide mercapturique, qui sont ensuite éliminés par les reins.

Après l'ingestion d'une surdose importante (150 mg/kg ou plus) d'acétaminophène, les voies de conjugaison des glucuronides et des sulfates deviennent saturées, donnant ainsi lieu à la métabolisation d'une plus grande partie du médicament par la voie P-450. L'augmentation de la formation du NAPQI peut entraîner une diminution des réserves hépatiques de glutathion et causer ensuite la liaison du métabolite à des molécules protéiniques au sein de cellules hépatiques, ce qui entraîne une nécrose cellulaire.

L'acétylcystéine protège probablement le foie en maintenant ou en restaurant les taux de glutathion ou en agissant comme substrat de rechange dans la conjugaison avec le glutathion, d'où la détoxification du métabolite réactif de l'acétaminophène, le NAPQI.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

La solution d'acétylcystéine est incompatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel.

### **Conservation des flacons non entamés**

Conserver les flacons non entamés à une température comprise entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Dans certaines circonstances, la solution d'acétylcystéine peut changer de teinte dans un flacon entamé. La couleur violet pâle est due à une réaction chimique qui ne compromet pas de manière significative l'innocuité ni l'efficacité mucolytique de l'acétylcystéine.

### **Conservation des flacons entamés**

**Acétylcystéine injectable pour administration orale ou pour inhalation** : Conserver les flacons débouchés au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C et utiliser dans les 96 heures. Utiliser immédiatement les mélanges préparés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - À TITRE D'AGENT MUCOLYTIQUE).

### **Conservation des solutions diluées pour administration intraveineuse et/ou orale ou pour inhalation**

**Acétylcystéine injectable pour administration orale** : Les dilutions doivent être fraîchement préparées et utilisées dans l'heure suivant leur préparation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Guide posologique et préparation de l'acétylcystéine injectable pour administration orale).

**Acétylcystéine injectable pour perfusion intraveineuse** : Les dilutions doivent être fraîchement préparées et utilisées dans les délais prescrits (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Guide posologique et préparation de l'acétylcystéine injectable pour administration intraveineuse). Jeter toute portion inutilisée.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser la solution d'un flacon entamé pour administrer un traitement par voie intraveineuse.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

L'acétylcystéine injectable est offerte en flacons de verre de 10 mL, ou 30 mL.

L'acétylcystéine injectable est une solution stérile dont la concentration poids/volume est de 20 %. Chaque mL contient de l'acétylcystéine à 200 mg, de l'EDTA de disodium à 0,5 mg, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

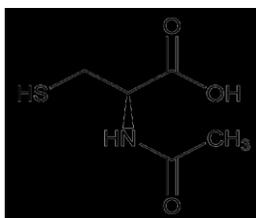
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : acétylcystéine

Nom chimique : N-acétyl-L-cystéine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S; 163.2 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Description : Poudre cristalline blanche ayant une légère odeur.

Intervalle de fusion : 104-110 °C.

Solubilité : Aisément soluble dans l'eau et dans l'éthanol (96 %), mais pratiquement insoluble dans le dichlorométhane.

pH : 2,0 à 2,8 (dans la solution)

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

#### Études sur les animaux

L'acétylcystéine s'est révélée très efficace pour empêcher la mort des souris CF/1 en cas de surdosage aigu de l'acétaminophène, même lorsque le traitement n'était instauré que quatre heures et demie après l'administration de la dose létale. Ce délai est particulièrement digne de mention parce que l'effet débilitant de l'acétaminophène, ses conséquences sur le foie et la mort s'observent respectivement une heure et demie, trois heures et demie et dès quatre à cinq heures après le surdosage chez les souris non protégées.

L'effet protecteur de l'acétylcystéine pour ce qui est de prévenir la létalité de l'acétaminophène s'accompagne d'une hépatoprotection marquée, comme l'illustre le profil des transaminases sériques (ALAT), lorsque l'antidote est administré dans de brefs délais. Cependant, le taux d'ALAT est un facteur pronostic peu fiable quant à la survie dans les cas d'administration tardive de l'acétylcystéine.

Les effets de l'administration tardive de l'acétylcystéine suivant l'administration d'une dose d'amorce inférieure (1 200 mg/kg) ont également été étudiés. Dans ces cas, le taux de survie

chez les souris non traitées était de 70 %. Le traitement avait été instauré 9 heures après le surdosage. Lorsque l'acétylcystéine a été administrée dans ce délai, qui coïncide avec l'agression hépatique causée par le pic d'acétaminophène, une légère protection plutôt qu'une exacerbation de la toxicité a été observée.

Les épreuves d'innocuité sur l'administration aiguë d'acétylcystéine à des souris CF/1 ordinaires révèlent que cette substance est bien tolérée tant lorsqu'elle est administrée par voie orale que par voie intraveineuse.

## **TOXICOLOGIE**

Des études de toxicité aiguë menées sur diverses espèces animales ont révélé que la toxicité de l'acétylcystéine était faible. La  $DL_{50}$  de l'acétylcystéine administrée par voie orale était supérieure à 1 000 mg/kg chez le chien, à 3 000 mg/kg chez la souris et à 6 000 mg/kg chez le rat. Par suite de l'administration parentérale (intraveineuse ou intrapéritonéale) aux 3 mêmes espèces et à des cobayes, la  $DL_{50}$  était comprise entre 700 mg/kg chez le chien et 2 650 mg/kg chez le rat.

Des analyses macroscopiques et microscopiques réalisées pendant l'autopsie de rats et de chiens traités au moyen de doses très fortes d'acétylcystéine administrées par voie orale pendant 8 semaines n'ont révélé aucune anomalie pathologique attribuable à l'administration de l'agent. Les doses test n'ont eu aucun effet négatif sur la croissance et le poids corporel des animaux au cours de leur administration. Les hémogrammes et les épreuves de fonction hépatique n'ont révélé aucune anomalie attribuable au médicament.

Des études histologiques ont été effectuées sur les tissus de cobayes exposés 15 minutes par jour, pendant 8 semaines, à des solutions d'acétylcystéine en aérosol à 3 % et à 18 %. Les sections analysées 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. Le taux de mortalité et de morbidité n'était pas significativement différent d'un groupe à l'autre.

D'autres groupes de cobayes ont été exposés à une nébulisation quotidienne de la solution d'acétylcystéine à 3 % ou à 18 % pendant 3 semaines, suivi d'un intervalle sans exposition de 2 semaines, puis d'une autre période d'exposition de 3 jours. Aucun signe de sensibilisation n'a été observé dans le cadre de ces études.

Des chiens, des lapins et des rats ont été exposés à une atmosphère d'enceinte produite par 30 secondes de nébulisation d'une solution d'acétylcystéine à 20 %. Ces animaux de laboratoire sont restés dans l'enceinte pendant 15 minutes de plus. L'exposition a été répétée 2 fois par jour pendant une période de 35 jours consécutifs. D'autres groupes de lapins, de rats et de cobayes ont été exposés à une atmosphère d'enceinte produite par la nébulisation continue d'une solution d'acétylcystéine à 20 % une heure par jour, 5 jours par semaine, pendant 12 semaines. Aucun changement clinique ou histopathologique observé n'a pu être attribué à l'acétylcystéine.

Aucun signe d'irritation locale n'a été observé par suite de l'administration de l'acétylcystéine administrée par injection intradermique à des cobayes. L'activité ciliaire dans la trachée isolée des rats n'était pas inhibée par l'application topique de l'acétylcystéine.

Des études sur les mécanismes de toxicité ont révélé que le profil antidotique de l'acétylcystéine n'est pas lié à la facilitation de la clairance plasmaticque ou urinaire de l'acétaminophène ou de ses métabolites, ni à la rupture de liaisons covalentes, ni à une redistribution importante de l'acétaminophène ou de ses métabolites dans les tissus. Le traitement antidotique à l'acétylcystéine a été associé à l'augmentation de la forme conjuguée du mercapturate dans l'urine, ce qui suggère que l'acétylcystéine, tout comme le glutathion endogène, peut servir de substrat pour la détoxification du métabolite réactif de l'acétaminophène.

## **RÉFÉRENCES**

1. Monographie de produit de WellSpring Pharmaceutical Canada Corp. : MUCOMYST.  
Numéro de contrôle : le 29 janvier 2002.

## LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### ACÉTYLCYSTÉINE INJECTABLE

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre l'**acétylcystéine injectable** et à chaque renouvellement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de l'**acétylcystéine injectable**.

#### Pourquoi l'acétylcystéine injectable est-elle utilisée?

L'acétylcystéine injectable est utilisée pour :

- Traiter les patients qui ont des sécrétions de mucus inhabituelles, collantes ou épaisses. Elle est utilisée :
  - avec le traitement principal ou initial contre la maladie qui touche vos poumons.  
Vous avez peut-être certaines des maladies suivantes qui persistent longtemps :
    - emphysème pulmonaire
    - emphysème avec bronchite
    - bronchite asthmatique
    - tuberculose
    - bronchiectasie
    - amylose pulmonaire primaire
  - Vous avez peut-être certaines des maladies suivantes qui se déclarent soudainement et ne persistent pas longtemps :
    - pneumonie
    - bronchite
    - trachéobronchite
  - en cas de problèmes pulmonaires causés par la fibrose kystique.
  - après une trachéotomie.
  - en cas de problèmes pulmonaires après une intervention chirurgicale.
  - pendant une intervention chirurgicale dans le cadre de laquelle un médicament vous est administré pour soulager la douleur et détendre les muscles (anesthésique).
  - en cas d'atteintes pulmonaires se manifestant après ou à cause d'un trauma.
  - en cas de maladie se manifestant par l'affaissement d'une ou de plusieurs parties de vos poumons ou par l'incapacité de vos poumons à se remplir d'air correctement, ce qui est le résultat d'une obstruction causée par du mucus.
  - dans le cadre d'un test diagnostique, dont les suivants :
    - bronchogrammes
    - brochospirométrie
    - cathétérisme bronchial
- Traiter ou prévenir les lésions du foie qui peuvent se manifester après la prise d'une quantité excessive d'acétaminophène (surdosage).

#### Comment l'acétylcystéine injectable agit-elle?

L'acétylcystéine injectable agit :

- en désintégrant le mucus dans les voies respiratoires.
- en protégeant votre foie après que vous avez pris une quantité excessive d'acétaminophène, ce qu'elle peut faire par les moyens suivants :
  - en restaurant et en maintenant une quantité adéquate de substances naturelles dans le foie.
  - en réduisant la quantité de substances nuisibles dans le foie.

### **Quels sont les ingrédients de l'acétylcystéine injectable?**

Ingrédient médicamenteux : acétylcystéine

Ingrédients non médicamenteux : EDTA de disodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau pour injection.

### **L'acétylcystéine injectable est offerte sous les formes qui suivent :**

Solution : 200 mg/mL.

### **Ne prenez pas l'acétylcystéine injectable si :**

- vous êtes allergique à l'acétylcystéine ou à tout autre de la acétylcystéine injectable.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre l'acétylcystéine injectable, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez déjà eu une réaction allergique grave, comme une éruption cutanée, une baisse de tension artérielle, une respiration sifflante et/ou un essoufflement.
- si vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir.
- si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter.
- si vous avez de l'asthme ou d'autres problèmes de respiration et vous prenez ce médicament par inhalation.
- si vous avez des antécédents de saignements dans votre œsophage ou d'ulcères d'estomac et vous prenez ce médicament par la bouche (voie orale).
- si vous avez des lésions au cerveau causées par une insuffisance hépatique et vous prenez ce médicament par voie intraveineuse (i.v.).

### **Autres mises en garde à connaître :**

### **Dans le traitement des sécrétions muqueuses :**

#### **Généralités :**

- **L'acétylcystéine injectable n'est pas compatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel.**
- Si le flacon reste ouvert, la couleur de la solution peut passer au violet pâle, mais même si elle change de couleur, la solution peut être utilisée en toute sécurité.

#### **Inhalation**

- En inhalant l'acétylcystéine injectable, il se peut que vous sentiez une légère odeur

déplaisante. Cette odeur devrait se dissiper avec le temps.

- Après la prise de l'acétylcystéine injectable, il se peut que la quantité de vos sécrétions muqueuses augmente. Si vous n'arrivez pas à éliminer l'excès de sécrétions en toussant, vous devrez peut-être faire dégager vos voies respiratoires au moyen d'une succion manuelle ou d'une intervention chirurgicale.

#### **Utilisation d'un nébuliseur :**

- Si vous utilisez un nébuliseur et un masque facial pour inhaler le médicament, il se peut qu'un film collant se forme sur votre visage après votre traitement. Pour éliminer ce film, il suffit de vous laver le visage avec de l'eau.
- Si vous utilisez longtemps un nébuliseur dans lequel votre médicament est associé à un gaz sec, il se peut que le médicament s'accumule dans l'appareil. Cette accumulation pourrait empêcher le nébuliseur de fonctionner correctement. Si le médicament s'accumule dans le nébuliseur, il faut diluer la solution à nébuliser avec de l'eau stérile pour injection. La dilution de la solution devrait aider à prévenir l'accumulation.

#### **Pour traiter le surdosage de l'acétaminophène :**

##### **Généralités :**

- **L'acétylcystéine injectable n'est pas compatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel.**
- En cas de surdosage, votre médecin prélèvera des échantillons de votre sang. Ces prélèvements serviront à surveiller le taux d'acétaminophène dans votre corps. Votre médecin surveillera également le fonctionnement de votre foie et de vos reins de même que le taux d'électrolytes et de liquide dans votre corps.

##### **Prise du médicament par la bouche (par voie orale) :**

- Si le flacon reste ouvert, la couleur de la solution peut passer au violet pâle, mais même si elle change de couleur, la solution peut être utilisée en toute sécurité.
- Le surdosage de l'acétaminophène se manifeste entre autres par des vomissements fréquents. Le traitement au moyen de l'acétylcystéine injectable peut aggraver les vomissements. Mélanger l'acétylcystéine injectable avec une boisson gazeuse peut aider à ne pas vomir aussi souvent.
- Il se peut que vous ayez une éruption cutanée après avoir pris ce médicament. Cet effet est rare, mais s'il se manifeste avec d'autres symptômes d'allergie, arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin immédiatement.

##### **Prise du médicament par injection intraveineuse :**

- **Le contenu du flacon doit être utilisé une seule fois. Jeter le reste. Ne pas utiliser le contenu d'un flacon qui a déjà été ouvert.**
- L'injection de l'acétylcystéine injectable peut entraîner une rétention de liquide dans l'organisme. Cette rétention de liquide peut causer l'hyponatrémie, maladie qui se manifeste lorsque le taux de sodium dans le sang devient trop faible. Elle peut également causer des convulsions et même être fatale. Faites preuve de prudence si vous prenez ce médicament et que vous pesez moins 40 kilogrammes ou si vous administrez ce médicament par injection à un enfant.

- Votre visage deviendra peut-être chaud et rouge (rougeur de la face et du cou). Cet effet se manifeste généralement de 30 à 60 minutes après que vous commencez à prendre votre médicament et disparaît habituellement tout seul. Si cet effet s'aggrave ou ne disparaît pas, parlez-en à votre médecin.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce.**

**Les médicaments qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec l'acétylcystéine injectable :**

**L'acétylcystéine injectable n'est pas compatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel.**

**Comment prendre l'acétylcystéine injectable :**

L'acétylcystéine injectable peut être prise par voie intraveineuse (i.v.), par voie orale (par la bouche) ou par inhalation. Votre médecin déterminera l'acétylcystéine injectable que vous recevrez, selon votre maladie et votre poids. Il ou elle vous dira comment prendre le médicament. Prenez toujours le médicament précisément comme votre médecin vous a dit de le prendre. En cas de doute, consultez votre médecin, une infirmière ou un pharmacien.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop d'acétylcystéine injectable, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes du surdosage comprennent ceux qui sont semblables à une réaction allergique, mais ils peuvent être plus graves. Par exemple :

- éruptions cutanées
- difficulté à respirer
- essoufflement
- enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'acétylcystéine injectable?**

Cette liste ne contient pas tous les effets secondaires qui pourraient être associés à la prise de l'acétylcystéine injectable. Si vous présentez des effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- enflure dans la bouche ou douleur de la bouche
- nausées
- vomissements
- écoulement nasal

- toux
- sensation de serrement de la poitrine ou douleur de la poitrine
- enflure des yeux et/ou vision trouble
- transpiration
- sensation générale de malaise
- fièvre
- pouls lent
- douleur des yeux ou du visage
- maladie appelée « acidose », qui peut causer de la fatigue, des vomissements, une soif ou une sensation de fébrilité
- sensation d'anxiété
- douleur, raideur, enflure et rougeur des articulations
- teinte bleutée de la peau

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
<b>INCONNU</b> <b>Réaction allergique :</b> manifestation soudaine d'une respiration sifflante, d'une douleur ou d'un serrement de la poitrine, d'une enflure du visage, des paupières, de la langue, des lèvres ou de la gorge ou d'une éruption cutanée (urticaire) n'importe où sur le corps			X
<b>Bronchospasme :</b> aggravation soudaine d'un essoufflement, difficulté à respirer et respiration sifflante après l'inhalation			X
<b>Tension artérielle élevée :</b> pouls rapide	X		
<b>Tension artérielle faible :</b> étourdissements		X	
<b>Réaction au point d'injection :</b> irritation au point d'injection		X	
<b>Thrombocytopénie :</b> augmentation du risque de saignement ou de formation de bleus après une blessure		X	

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
Arrêt respiratoire (vous arrêtez de respirer)			X
Arrêt cardiaque (votre cœur arrête de battre)			X
<b>Réduction du fonctionnement du foie</b> : jaunissement de la peau, sensation de fatigue, nausées, vomissements		X	
Convulsions			X
Faible taux de potassium dans le sang : faiblesse et spasmes musculaires		X	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des décélérer de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur :
  - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
  - par la poste: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

**Flacons non entamés :** Conserver à température ambiante (15 à 30 °C). Protéger de la lumière.

**Flacons entamés :**

**Solution pour administration orale ou pour inhalation** : Conserver le flacon entamé au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 et 8 °C). Utiliser le contenu du flacon dans les 96 heures suivant son ouverture.

**Solution pour administration intraveineuse (i.v.)** : Utiliser le contenu du flacon en **une** seule fois (usage unique). Jeter le reste. **Ne pas utiliser le contenu d'un flacon qui a déjà été ouvert.**

**Solutions diluées pour administration orale ou pour inhalation** : Les solutions doivent être préparées au moment où on en a besoin et être utilisées dans l'heure suivant leur préparation.

**Solutions diluées pour administration intraveineuse (i.v.)** : Les solutions doivent être préparées au moment où on en a besoin et utilisées dans les délais prescrits.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de l'acétylcystéine injectable :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments, sur le [site Web de Santé Canada](#) ou communiquez avec le fabricant au 1-800-656-0793.

Ce feuillet a été préparé par Teligent OÜ.

Dernière révision : le 08 août 2019