

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

SOLUTION D'ACÉTYLCYSTÉINE USP

200 mg/mL

Solution pour injection, inhalation ou administration orale

Mucolytique

Antidote à l'empoisonnement à l'acétaminophène

Hikma Canada Limited
5995 Avebury Road, Suite 804
Mississauga, Ontario
L5R 3P9

Date de préparation :
Le 20 juin 2022

N° de contrôle de soumission : 264525

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	27

SOLUTION D'ACÉTYLCYSTÉINE USP

Acétylcystéine à 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

La solution d'acétylcystéine USP est indiquée en tant que traitement adjuvant pour les patients dont les sécrétions de mucus sont anormales, viscidées 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 en raison d'une obstruction de mucus; études diagnostiques bronchiques (bronchogrammes, bronchospirométrie et la mesure de la pression capillaire bloquée).

Une solution d'acétylcystéine USP administrée par voie orale ou intraveineuse est aussi indiquée 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

La solution d'acétylcystéine USP est contre-indiquée 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 ET PRÉCAUTIONS

Généralités

À la suite d'une administration de solution d'acétylcystéine USP en tant qu'agent mucolytique, le patient peut remarquer au début une odeur légèrement désagréable, qui passe inaperçue rapidement. La nébulisation accompagnée d'un masque facial peut laisser un enduit collant sur le visage; on peut le retirer facilement en nettoyant le visage avec de l'eau.

La solution d'acétylcystéine USP n'est pas compatible avec le caoutchouc et les métaux, surtout le fer, le cuivre et le nickel. La silicone, le caoutchouc et le plastique laqués peuvent être utilisés avec la solution d'acétylcystéine USP.

Dans certaines conditions, la solution d'acétylcystéine dans une fiole ouverte 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 mucolytique de l'acétylcystéine.

La nébulisation continue d'une solution d'acétylcystéine avec 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, diluer la solution nébulisante avec de l'eau stérile pour une injection au moment où la concentration est élevée.

Surcharge liquidienne

L'administration de la solution d'acétylcystéine USP 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

À l'occasion, une surdose aiguë d'acétaminophène a comme symptôme des vomissements importants et persistants. Le traitement à l'aide de l'acétylcystéine orale peut aggraver le problème. Chez les patients à 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 développer une toxicité hépatique, et traiter en conséquence au moyen de solution d'acétylcystéine USP. La dilution de l'acétylcystéine au moyen de colas réduit la propension de l'acétylcystéine par voie orale d'aggraver 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

Si une encéphalopathie attribuable à une insuffisance hépatique se manifeste, il faut interrompre le traitement à la solution d'acétylcystéine USP pour éviter d'administrer davantage de substances azotées. Rien n'indique que la solution d'acétylcystéine USP a des impacts négatifs sur une insuffisance hépatique; cependant, cela reste possible en théorie.

Respiratoire

Après l'administration adéquate de la solution d'acétylcystéine USP, 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 la solution d'acétylcystéine USP 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 de solution d'acétylcystéine USP 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 de solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP, 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 la solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP. 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 la solution d'acétylcystéine USP (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – qu'antidote pour l'empoisonnement à l'acétaminophène Considérations posologiques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les réactions indésirables sont inscrites en ordre de fréquence : stomatite, nausées et rhinorrhée. Une sensibilité et une sensibilisation à l'acétylcystéine ont été signalées très rarement. Quelques patients susceptibles, en particulier les asthmatiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), peuvent subir des bronchospasmes à divers degrés associés à l'administration de la solution d'acétylcystéine USP 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 de la solution d'acétylcystéine USP 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, thrombocytopenie, 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 tests de laboratoire

L'acétylcystéine peut susciter une réaction de faux positifs à des épreuves sur bandelette réactive pour mesurer les cétones urinaires.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

À titre d'agent mucolytique :

Considérations posologiques

La solution d'acétylcystéine USP est une solution concentrée à 200 mg/mL qui peut être diluée à une concentration inférieure avec du soluté salin physiologique stérile ou de l'eau stérile pour injection.

Nébulisation – masque facial, embout buccal, trachéostomie : Si la solution est nébulisée dans un masque facial, un embout buccal ou une trachéostomie, de 1 à 10 mL de la solution de 200 mg/mL pourraient être administrés toutes les 2 à 6 heures; la dose recommandée pour la plupart des patients est de 3 à 5 mL de la solution de 200 mg/mL 3 à 4 fois par jour. Les doses

supérieures à 20 ml / jour de la solution à 200 mg/mL, ou l'équivalent, ne doivent pas être utilisées à long terme (plus de 30 jours) après nébulisation dans un masque facial, un embout buccal ou une trachéostomie.

Nébulisation – tente, croupette : Dans des circonstances particulières, il pourrait s'avérer nécessaire de nébuliser dans une tente ou une croupette; cette méthode doit être adaptée en fonction du patient et selon l'équipement disponible et les besoins particuliers du patient. Cette voie d'administration nécessite de très grandes quantités de solution, à l'occasion jusqu'à 300 mL pendant un seul traitement. S'il faut utiliser une tente ou croupette, la dose recommandée est le volume de solution qui assurera une nébulisation très intense dans la tente ou la croupette pendant la période désirée. Il pourrait être souhaitable d'administrer la nébulisation pendant des périodes intermittentes ou continues prolongées, dont la nuit. Les doses supérieures à 20 mL/jour de la solution à 200 mg/mL, ou l'équivalent, ne doivent pas être utilisées à long terme (plus de 30 jours) avec nébulisation dans une tente ou une croupette.

Instillation directe : Si la solution est administrée par instillation directe, de 1 à 2 mL d'une solution de 100 à 200 mg/mL peuvent être administrés aussi souvent que toutes les heures.

Si nécessaire, pour une utilisation à long terme (plus de 30 jours) avec instillation directe, il faut utiliser une posologie avec un volume recommandé inférieur (1 mL toutes les 4 heures).

Instillation endotrachéale : Pour les soins infirmiers d'usage de patients qui ont une trachéostomie, de 1 à 2 mL d'une solution de 100 à 200 mg/mL peuvent être administrés toutes les 1 à 4 heures par instillation dans la trachéostomie.

La solution d'acétylcystéine USP 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 de plastique dans la trachée. Deux à 5 mL de la solution de 20 % peuvent ensuite être instillés au moyen d'une seringue liée au cathéter.

La solution d'acétylcystéine USP peut aussi être administrée au moyen d'un cathéter intratrachéal percutané. Un à 2 mL de la solution de 200 mg/mL peuvent être administrés toutes les 1 à 4 heures au moyen d'une seringue attachée au cathéter.

Bronchogrammes diagnostiques : Pour des études bronchiques diagnostiques, 2 ou 3 administrations de 1 à 2 mL de solution de 20 % doivent être administrés par nébulisation ou par instillation intratrachéale avant l'intervention.

Administration d'un aérosol

Matériel : La solution d'acétylcystéine peut être administrée au moyen de nébuliseurs conventionnels 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 USP, il faut utiliser des pièces fabriquées avec les matériaux acceptables suivants : verre, plastique, aluminium, aluminium anodisé, métal chromé,

tantale, argent sterling ou acier inoxydable. L'argent pourrait ternir après l'exposition, mais cela ne nuit pas à l'efficacité du médicament ou au patient.

Gaz pour nébulisation : il faut employer du gaz comprimé en réservoir (air) ou un compresseur d'air pour 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 CO₂.

Appareillage : La solution d'acétylcystéine USP est habituellement administrée en tant que brume fine pour un effet localisé, et le nébuliseur utilisé doit être en mesure d'offrir des quantités optimales de particules de tailles variées adéquates.

Le choix d'un nébuliseur dépend de la taille de la particule et du débit d'administration souhaités. Les nébuliseurs qui sont sur le marché produiront une nébuleuse 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 devraient demeurer dans les voies respiratoires de façon satisfaisante.

Les nébuliseurs en forme d'ampoule peuvent être utilisés, mais ils ne sont pas recommandés pour la nébulisation régulière de solution d'acétylcystéine USP, parce que leur débit et en général trop faible. Certains nébuliseurs manuels dispersent des molécules qui sont plus grosses que les molécules optimales pour une inhalothérapie.

Nébuliseur chauffant (bouillant) : LA SOLUTION D'ACÉTYLCYSTÉINE USP NE DOIT PAS ÊTRE VERSÉE DANS LA CHAMBRE D'UN NÉBULISEUR CHAUFFANT (À BOUILLANT). Le nébuliseur chauffant peut faire partie de l'ensemble nébulisant pour procurer une atmosphère saturée de chaleur si la solution d'acétylcystéine USP en aérosol est introduite au moyen d'un nébuliseur non chauffant séparé. Il convient d'observer les précautions habituelles d'administration de nébuleuses chaudes saturées.

La solution nébulisée peut être inhalé directement du nébuliseur. Les nébuliseurs peuvent aussi être attachés à des masques faciaux de plastique, à des tentes faciales de plastique, à 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 l'usage; les résidus peuvent obstruer les minces 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 (environ égale au volume de solution qu'il reste) doit être ajoutée au nébuliseur. Cela annule les effets de toute concentration de l'agent qui se trouve dans le résidu de solvant après une nébulisation prolongée.

Conservation de fioles ouvertes : Si une partie seulement de la solution dans la fiole est utilisée, le reste doit être conservé au réfrigérateur et être utilisé dans les 96 heures pour réduire au minimum la 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 (voir Tableau 1 : Épreuves de compatibilité de l'acétylcystéine).

L'acétylcystéine ne doit pas être mélangée à des antibiotiques. Au nombre des 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 à partir de solutions séparées si leur administration est souhaitable.

Tableau 1 : Épreuves de compatibilité de l'acétylcystéine *

Produit et/ou agent(s)	Fabricant (marque de commerce)	Évaluation de la compatibilité	Coefficient testé**	
			Acétylcystéine	Produit ou agent
GAZ, ANESTHÉSIQUE				
Halothane U.S.P.	Wyeth-Ayerst (Halothane)	Compatible	20 %	Infini
Protoxyde d'azote U.S.P.	Nat'l Cylinder Gas Co.	Compatible	20 %	Infini
ANESTHÉSIQUE, LOCAL				
Chlorhydrate de cocaïne	Merck Frosst	Compatible	10 %	5 %
Chlorhydrate de lidocaïne	Astra Zeneca (chlorhydrate de xylocaïne)	Compatible	10 %	2 %
Chlorhydrate de tétracaïne	Sanofi-Synthalabo (chlorhydrate de pontocaïne)	Compatible	10 %	1 %
ANTIBACTÉRIENS				
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 %	5000 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

Produit et/ou agent(s)	Fabricant (marque de commerce)	Évaluation de la compatibilité	Coefficient testé**	
			Acétylcystéine	Produit ou agent
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 (Chloromycétin)	Compatible	20 %	20 mg/mL
Phosphate d'Oléandomycine (mélanger et utiliser immédiatement)	Roerig	Compatible	10 %	25 mg/mL
Chlorhydrate de chlortétracycline	Wyeth-Ayerst (Aueomycin 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
BRONCHODILATEURS				
Chlorhydrate d'isoprotérol	--	Compatible	3,0 %	0,5 %
Chlorhydrate d'isoprotérol	--	Compatible	10 %	0,05 %
Chlorhydrate d'isoprotérol	--	Compatible	20 %	0,05 %
Chlorhydrate d'isoprotérol	Sanofi-Synthelabo (Isuprel à 1 %)	Compatible	13,3 % (2 parts)	0,33 % (1 part)
Chlorhydrate d'épinéphrine	Parke-Davis (Chlorhydrate d'adrénaline 1:100)	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
Bronkospray	Breon	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
Composé d'aérolone	Eli Lilly	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
PRODUIT DE CONTRASTE				
Suspension de propyliodone	Glaxo (Dionosil)	Compatible	10 %	25 % (W/V)
Huile iodée U.S.P.	Fougera (Lipiodol)	Incompatible	20 %/20 mL	40 %/10 mL
DÉCONGESTIONANTS				
Chlorhydrate de phényléphrine	--	Compatible	3,0 %	0,25 %
Chlorhydrate de phényléphrine	Sanofi-Synthelabo (Neo-Synephrine)	Compatible	13,3 % (2 parts)	0,16 % (1 part)
DÉTERGENTS				
Alevaire	Sanofi-Synthelabo	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
Tergemist	Abbott	Compatible	13,3 % (2 parts)	(1 part)
ENZYMES				
Dornase pancréatique (mélanger et utiliser immédiatement)	Merck Frosst (Dornavac)	Compatible	16,7 %	8000 U/mL

Produit et/ou agent(s)	Fabricant (marque de commerce)	Évaluation de la compatibilité	Coefficient testé**	
			Acétylcystéine	Produit ou agent
Chymotrypsine	Armour	Incompatible	5 %	400 mcg/mL
Trypsine	Armour	Incompatible	5 %	400 mcg/mL
SOLVENTS				
Propylène glycol		Compatible	3 %	10 %
Alcool		Compatible	12 %	10-20 %
STÉROÏDES				
Phosphate de prednisolone-21	Merck Frosst (Hydeltrasol)	Compatible	16,7 %	3,3 mg/mL
Phosphate de dexaméthasone-21	Merck Frosst (Decadron Phosphate)	Compatible	16 %	0,8 mg/mL
AUTRES AGENTS				
Peroxyde d'hydrogène		Incompatible	(tous les coefficients)	

***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.

La publication de ces données ne doit pas être interprétée comme une recommandation à l'égard de l'association de solution d'acétylcystéine USP et d'autres médicaments. Le tableau ne constitue pas une garantie qu'aucune incompatibilité ne se manifesterait, puisque 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 les problèmes de mélange.

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

Comme antidote à l'empoisonnement à l'acétaminophène :

Considérations posologiques

En cas de surdosage de l'acétaminophène, la solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP 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, la solution d'acétylcystéine USP 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.

La procédure suivante est recommandée :

1. Il faut vider l'estomac rapidement au moyen d'un lavage gastrique.
2. En cas de surdose de médicaments mixtes, l'administration de charbon activé peut être indiquée. Cependant, si du charbon activé a été administré, effectuer un lavage gastrique avant d'administrer un traitement à la solution d'acétylcystéine USP par voie orale. En effet, le charbon activé absorbera l'acétylcystéine et en réduira l'efficacité.
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 de départ** 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 la solution d'acétylcystéine USP.
6. La **dose d'entretien** doit être administrée après la dose de départ, conformément aux indications ci-dessous et à celles des tableaux 2 et 3. Déterminer la nécessité de la poursuite du traitement à la solution d'acétylcystéine USP après l'administration de la dose de départ 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 de départ 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 la solution d'acétylcystéine USP.

Posologie recommandée et modification posologique

Guide posologique et préparation de la solution d'acétylcystéine USP 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 de départ** 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 de solution d'acétylcystéine USP			
	Grammes d'acétylcystéine	mL d'acétylcystéine 200 mg/mL	mL de diluant	Total des mLs de solution 50 mg/mL
DOSE D'ATTAQUE (140 mg/kg)**				
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
DOSE D'ENTRETIEN (70 mg/kg)**				
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, ce qui est normalement le cas des patients de moins de 6 ans, la dose de solution d'acétylcystéine USP doit être calculée. Il faut ajouter 3 mL de diluant à chaque mL de solution à 200 mg/mL de solution d'acétylcystéine USP 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. Chaque mL de solution d'acétylcystéine USP 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. Ne pas diminuer la proportion du diluant. Une irritation gastro-intestinale accrue est associée à des concentrations accrues d'acétylcystéine.

Guide posologique et préparation de la solution d'acétylcystéine USP pour administration intraveineuse :

La solution d'acétylcystéine USP peut servir à une administration intraveineuse à la suite d'une surdose d'acétaminophène, selon les lignes directrices posologiques au Tableau 3. Les dilutions recommandées doivent être préparées au moyen de dextrose 5 % dans de l'eau, au besoin.

La solution d'acétylcystéine USP pour une utilisation intraveineuse doit être préparée dans un contenant à usage unique. Les solutions recommandées dans chaque colonne du Tableau 3 doivent être préparées peu de temps avant l'administration et être utilisées uniquement aux intervalles mentionnés.

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 solution d'acétylcystéine usp pour administration intraveineuse

Perfusion	Perfusion initiale (dans du dextrose à 5 % pendant 15 minutes)		2 ^e perfusion (dans 500 mL de dextrose à 5 % pendant 4 heures)	3 ^e 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	50	5	10
20-25	18,75	75	6,25	12,5
25-30	22,5	75	7,5	15
30-40	30	100	10	20
40-50	37,5	200	12,5	25
50-60	45	200	15	30
60-70	52,5	200	17,5	35
70-80	60	200	20	40
80-90	67,5	200	22,5	45
90-100	75	200	25	50
100-110	82,5	200	27,5	55

Le volume et le débit de perfusion pour les enfants mentionnés dans le Tableau 3 doivent être ajustés selon les 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.

Interprétation des résultats du dosage de l'acétaminophène

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 la surdose. **PAR CONSÉQUENT, LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES OU SÉRIQUES D'ACÉTAMINOPHÈNE, DÉTERMINÉES AUSSI TÔT QUE POSSIBLE MAIS AU MOINS QUATRE HEURES APRÈS UNE SURDOSE AIGUË, SONT ESSENTIELLES POUR ÉVALUER LE RISQUE POTENTIEL D'HÉPATOTOXICITÉ. (N'ATTENDEZ PAS LES RÉSULTATS DU DOSAGE BIOLOGIQUE POUR ENTREPRENDRE UN 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. Quand vous aurez les résultats du dosage biologique plasmatique d'acétaminophène, consultez 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 solide liant 200 mcg/mL à 4 heures à 50 mcg/kg à 12 heures sont associées à une possibilité de toxicité hépatique si un antidote n'est pas administré.
2. Si le niveau plasmatique se situe au-dessus de la ligne pointillée, poursuivre avec des doses d'entretien d'acétylcystéine. Mieux vaut faire preuve de prudence; la ligne pointillée est placée à 25 % sous la ligne solide qui représente une toxicité éventuelle.
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 d'ASAT et d'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 la solution d'acétylcystéine USP.

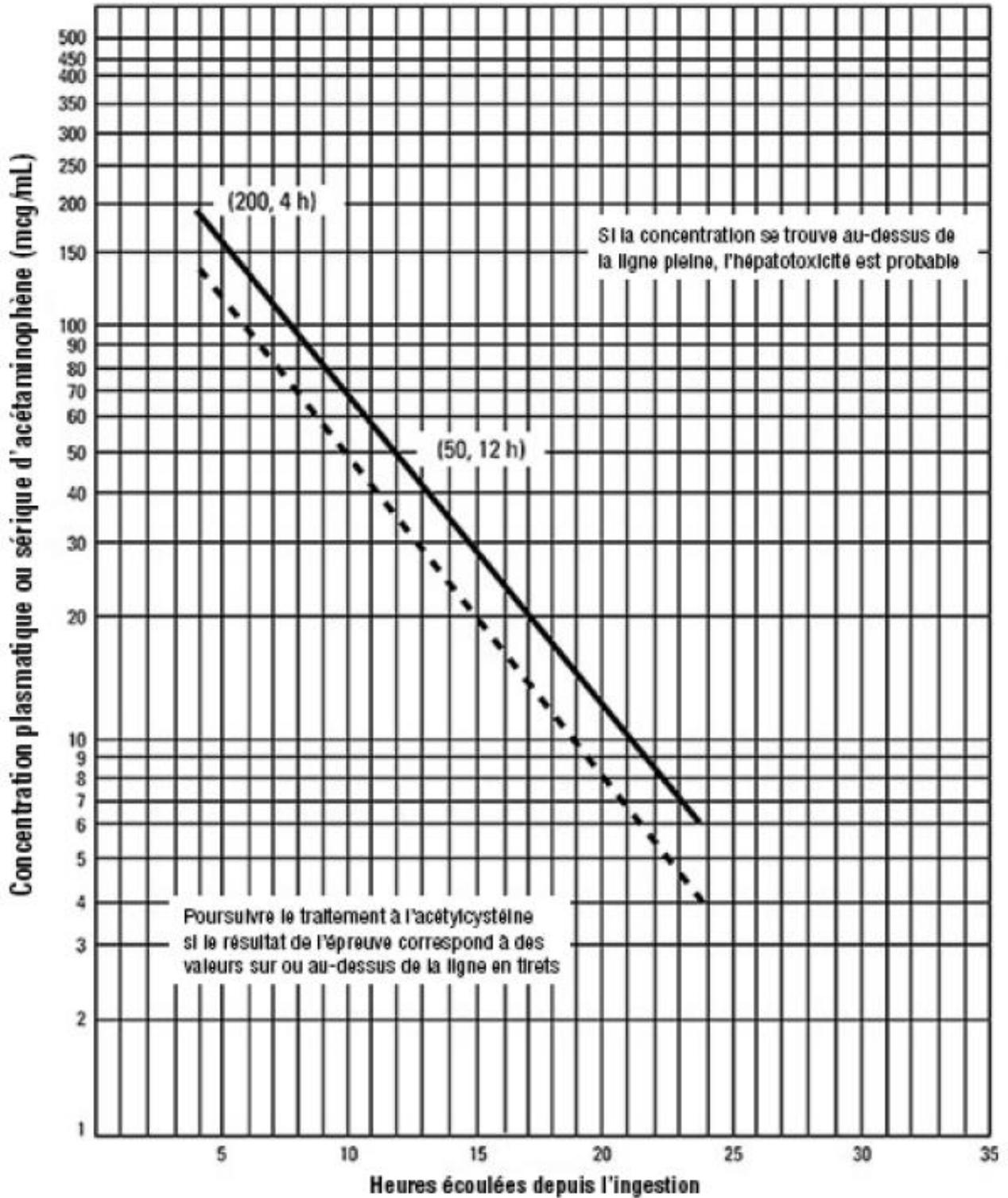
Considérations

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



Méthode de dosage de l'acétaminophène

Les procédures 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.

Traitement complémentaire d'une surdose d'acétaminophène:

1. Maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique selon une 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 ratio de temps de prothrombine dépasse 1,5 ou congeler du plasma frais si le ratio de temps de prothrombine 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

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 de mucus pulmonaires dépend des concentrations de mucoprotéines et, dans une moindre mesure, de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ce dernier augmente avec une purulence croissante attribuable aux débris cellulaires. L'action mucolytique de l'acétylcystéine est liée au groupe sulfhydryle de la molécule. Selon toute probabilité, ce groupe « ouvre » les liens de disulfure dans le mucus, ce qui en réduirait la viscosité. L'activité mucolytique de l'acétylcystéine demeure inchangée 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.

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

L'acétaminophène est rapidement absorbé à partir des voies gastro-intestinales supérieures, et le pic plasmatique s'observe de 30 à 60 minutes après l'administration d'une dose thérapeutique, et normalement dans les 4 heures qui suivent une surdose. 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 préfère se conjuguer 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, ce qui fait qu'une fraction plus importante du médicament est métabolisée par la voie du P-450. La formation croissante du métabolite réactif NAPQI 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, le NAPQI, ce qui assure du coup sa détoxification.

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

Solution d'acétylcystéine USP 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

Solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP pour administration orale).

Solution d'acétylcystéine USP pour perfusion intraveineuse : Les dilutions doivent être fraîchement préparées et utilisées dans les délais prescrits (voir POSOLOGIE ET

ADMINISTRATION - Guide posologique et préparation de la solution d'acétylcystéine USP 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.

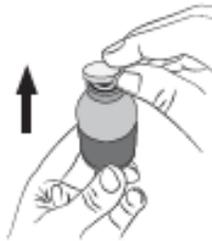
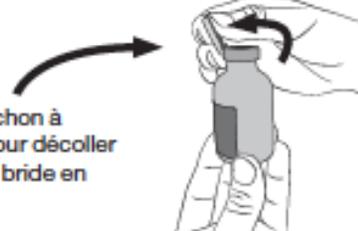
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution d'acétylcystéine USP est offerte en flacons de verre de 10 mL en boîtes de 10 et 30 mL en boîtes de 1. Chaque contenant individuel comporte une fiole de verre munie d'un bouchon en caoutchouc bromobutylé traité au silicone (FM 257 et 4023/50) et d'une capsule amovible.

La solution d'acétylcystéine USP 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.

Veillez suivre les instructions ci-dessous pour ouvrir les flacons de 30 mL :

ACÉTYLCYSTÉINE 30 ML RETRAIT DU CAPUCHON DE FIOLE

POUR USAGE PAR INJECTION	POUR INHALATION ET USAGE ORAL
<p>1. ÉTAPE UN Ouvrir / soulever le capuchon.</p> <p style="text-align: center;">SOULEVEZ LE CAPUCHON</p>  <p>NE PAS OUVRIR PASSÉ 90° NE PAS dépasser ce point pour éviter de retirer le capuchon et le joint.</p> 	<p>1. ÉTAPE UN Ouvrir / soulever le capuchon.</p> <p style="text-align: center;">SOULEVEZ LE CAPUCHON</p>  <p>Ouvrez le capuchon à environ 135° pour décoller une partie de la bride en aluminium.</p> 
<p style="text-align: center;">TOURNEZ</p> <p>2. ÉTAPE DEUX Tournez doucement le capuchon dans le sens antihoraire pour le détacher du joint.</p> 	<p style="text-align: center;">TOURNEZ</p> <p>2. ÉTAPE DEUX Tournez doucement le capuchon dans le sens antihoraire pour le détacher du joint.</p> 
<p style="text-align: center;">RETIREZ LE CAPUCHON SEULEMENT</p> <p>3. ÉTAPE TROIS Retirez le capuchon du flacon.</p> 	<p style="text-align: center;">ENLEVER LE CAPUCHON ET LE JOINT</p> <p>3. ÉTAPE TROIS POUR USAGE ORAL SEULEMENT Retirez le capuchon et le joint.</p> 

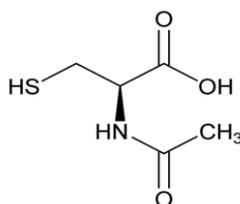
Lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse, jetez la portion inutilisée. SI OUVERT PRÉCÉDEMMENT, N'UTILISEZ PAS I.V. Lorsqu'elles sont utilisées pour l'inhalation ou l'administration orale, les portions inutilisées doivent être conservées au réfrigérateur et utilisées dans 96 heures.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : acétylcystéine
Nom chimique : N-acétyl-L-cystéine
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_5H_9NO_3S$; 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 est efficace pour prévenir les décès accidentels associés à une surdose aiguë d'acétaminophène chez les souris CF-1, même si le traitement est retardé 4½ heures après la prise de l'acétaminophène. Ce délai est particulièrement notable en ce que les souris non protégées deviennent affaiblies en 1½ heure, le foie devient atteint après 3½ heures, et les souris meurent aussi tôt que 4 à 5 heures après la surdose.

L'effet protecteur de l'acétylcystéine pour prévenir les décès s'accompagnait d'une hépatoprotection importante, qui a été reflétée très fidèlement dans le profil de transaminase sérique (ALAT), si l'antidote était administré tôt. Cependant, on a découvert que les niveaux d'ALAT étaient de mauvais indicateurs de pronostic de survie si l'acétylcystéine est administrée plus tard.

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 (4½ heures après la prise de l'acétaminophène). Des études semblables menées avec de la méthionine indiquent que l'acétylcystéine et la méthionine affichent 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 plus faibles ont entraîné un taux de survie inférieur aux doses intermédiaires. Une dose d'amorce extrêmement mortelle a été administrée (1500 mg/kg), ce qui a entraîné un taux de survie de 7 % chez les souris non traitées.

Les effets d'une administration retardée après une dose d'amorce inférieure (1200 mg/kg) ont été étudiés. Le taux de survie des souris non traitées était de 70 %. Le traitement a été entrepris 9 heures après une surdose. Si l'acétylcystéine était administrée à ce moment, qui coïncidait aussi avec le pic d'un choc hépatique induit par l'acétaminophène, on a observé un léger effet protecteur plutôt qu'une exacerbation de la toxicité. Dans cette expérience, le composé de référence, la méthionine, a agi de manière semblable. À l'opposé, la cystéamine avait tendance à empirer la condition globale des animaux si le traitement était instauré aussi tôt que 4½ heures après l'administration de la dose, soit 1200 mg/kg d'acétaminophène.

Une évaluation de l'innocuité d'acétylcystéine en administration aiguë à des souris CF-1 normales indique qu'elle est bien tolérée par les voies orale et intraveineuse.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité aiguë menées chez diverses espèces animales ont révélé que la toxicité de l'acétylcystéine était faible. La DL50 de l'acétylcystéine était supérieure à 1000 mg/kg chez les chiens, supérieure à 3000 mg/kg chez les souris et à 6000 mg/kg chez les rats. Si elle est administrée par voie parentérale (intraveineuse ou intrapéritonéale) aux mêmes espèces et à des cobayes, la DL50 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 très importantes d'acétylcystéine pendant 8 semaines n'ont révélé aucune anomalie pathologique chez l'une ou l'autre des espèces en raison de l'administration de l'agent. Pendant l'administration des doses d'essai, la croissance et le poids des animaux n'ont subi aucun effet néfaste. Les hémogrammes et les études de fonction hépatique n'ont révélé aucune anomalie liée au médicament.

Des études histologiques ont été menées sur des cobayes exposés à des solutions d'acétylcystéine 3 % et 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 de la saline normale. Les taux de mortalité et de morbidité dans les deux groupes n'étaient pas considérablement différents.

D'autres groupes de cobayes ont été exposés à la nébulisation de solutions de 3 % et de 18 % d'acétylcystéine 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.

Les chiens, les lapins et les rats ont été exposés à l'atmosphère d'une chambre produite par 30 secondes de nébulisation d'une solution de 200 mg/mL d'acétylcystéine; ces cobayes sont demeurés dans l'atmosphère pendant 15 autres minutes. Les cobayes 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 de 200 mg/mL d'acétylcystéine 1 heure par jour, 5 jours par semaine pendant 12 semaines. Aucun changement clinique ou histopathologique ne pouvait être attribué à l'acétylcystéine.

Aucun signe d'irritation locale n'a été observé après l'injection intracutanée de l'acétylcystéine à des cobayes. L'activité ciliaire de la trachée excisée des 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 une clairance plasmatique ou urinaire facilitée d'acétaminophène ou de ses métabolites, ni au clivage de liaisons covalentes ou à une redistribution importante de l'acétaminophène ou de ses métabolites dans ses tissus. La thérapie antidotale au moyen de l'acétylcystéine a été associée à une augmentation du conjugué mercapturate dans l'urine, ce qui laisse croire que l'acétylcystéine, comme le glutathion endogène, pourrait agir de substrat à la détoxification du métabolite réactif de l'acétaminophène.

RÉFÉRENCES

1. Monographie de produit de WellSpring Pharmaceutical Canada Corp. : MUCOMYST.
Numéro de contrôle : 075829. Date de révision : le 29 janvier 2002.
2. Monographie de produit de Sandoz Canada Inc. : ACETYLCYSTEINE SOLUTION.
Numéro de contrôle : 243471. Date de révision : le 24 mars, 2021.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

SOLUTION D'ACÉTYLCYSTÉINE USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre la **solution d'acétylcystéine USP** 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 la **solution d'acétylcystéine USP**.

Pourquoi la solution d'acétylcystéine USP est-elle utilisée?

La solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP agit-elle?

La solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP?

Ingrédient médicamenteux : acétylcystéine

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

La solution d'acétylcystéine USP est offerte sous les formes qui suivent :

Solution : 200 mg/mL.

Ne prenez pas la solution d'acétylcystéine USP si :

- vous êtes allergique à l'acétylcystéine ou à tout autre de la solution d'acétylcystéine USP.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre la solution d'acétylcystéine USP, 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 :

- **La solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP, il se peut que vous sentiez une légère odeur déplaisante. Cette odeur devrait se dissiper avec le temps.
- Après la prise de la solution d'acétylcystéine USP, 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

Général :

- 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.

Masque facial, embout buccal, trachéostomie

- 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.
- Les doses supérieures à 20 ml / jour de la solution à 200 mg/mL, ou l'équivalent, ne doivent pas être utilisées à long terme (plus de 30 jours) après nébulisation dans un masque facial, un embout buccal ou une trachéostomie.

Tente, croupette

- Les doses supérieures à 20 mL/ jour de la solution à 200 mg/mL, ou l'équivalent, ne doivent pas être utilisées à long terme (plus de 30 jours) avec nébulisation dans une tente ou une croupette.

Instillation directe :

- Si nécessaire, pour une utilisation à long terme (plus de 30 jours) avec instillation directe, il faut utiliser une posologie avec un volume recommandé inférieur (1 mL toutes les 4 heures).

Pour traiter l'empoisonnement à l'acétaminophène :

Généralités :

- **La solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP peut aggraver les vomissements. Mélanger la solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP 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 la solution d'acétylcystéine USP :

La solution d'acétylcystéine USP n'est pas compatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel.

Comment prendre la solution d'acétylcystéine USP :

La solution d'acétylcystéine USP peut être prise par voie intraveineuse (i.v.), par voie orale (par la bouche) ou par inhalation. Votre médecin déterminera la solution d'acétylcystéine USP 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 que vous, ou une personne dont vous prenez soin, avez pris trop de solution d'acétylcystéine USP, 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 la solution d’acétylcystéine USP?

Cette liste ne contient pas tous les effets secondaires qui pourraient être associés à la prise de la solution d’acétylcystéine USP. 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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
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	
INCONNU Réaction allergique : manifestation soudaine d’une respiration sifflante, d’une douleur ou d’un serrement de la poitrine, d’une enflure du			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
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	
visage, des paupières, de la langue, des lèvres ou de la gorge ou d'une éruption cutanée (urticaire) n'importe où sur le corps			
Bronchospasme : aggravation soudaine d'un essoufflement, difficulté à respirer et respiration sifflante après l'inhalation			✓
Tension artérielle élevée : pouls rapide	✓		
Tension artérielle faible : étourdissements		✓	
Réaction au point d'injection : irritation au point d'injection		✓	
Thrombocytopénie : augmentation du risque de saignement ou de formation de bleus après une blessure		✓	
Arrêt respiratoire (vous arrêtez de respirer)			✓
Arrêt cardiaque (votre cœur arrête de battre)			✓
Réduction du fonctionnement du foie : jaunissement de la peau, sensation de fatigue, nausées, vomissements		✓	
Convulsions			✓
Faible taux de potassium dans le sang : faiblesse et spasmes musculaires		✓	

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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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 la solution d'acétylcystéine USP :

- 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou communiquez avec le fabricant au 1-800-656-0793.

Ce feuillet a été préparé par Hikma Canada Limited, Mississauga, Ontario, L5R 3P9

Dernière révision : le 20 juin 2022