

Table of Contents

Acetylcysteine Injection Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	17

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Acétylcystéine Injectable

200 mg/mL

Solution stérile pour injection

Norme de la maison

Antidote pour une intoxication à l'acétaminophène

Auro Pharma Inc.
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada.

Date de préparation :
20 juin 2022.

N^o de contrôle de soumission : 245418

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	14
RÉFÉRENCES	16
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	17

Acétylcystéine Injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution stérile pour injection / 200 mg/mL	édétate disodique, hydroxyde de sodium et eau pour injection

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'acétylcystéine injectable (acétylcystéine) administrée par voie intraveineuse est indiquée 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 inactifs. Il n'existe pas de contre-indications à l'administration orale ou intraveineuse de l'acétylcystéine dans le traitement du surdosage de l'acétaminophène.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Generalites

L'acétylcystéine injectable n'est pas compatible 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 injectable.

La couleur de la solution d'acétylcystéine peut passer à une couleur violette claire une fois le bouchon percé. Le changement de couleur est le résultat d'une réaction chimique qui n'altère pas de manière significative la sécurité de l'acétylcystéine.

Surcharge liquidienne

L'administration de l'acétylcystéine injectable 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 1 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gastro-intestinal

Le surdosage aigu de l'acétaminophène cause parfois des vomissements graves et persistants. 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 injectable.

Hématologique

Des variations des paramètres hématologiques ont été observées en cas de traitement à l'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 injectable 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.

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 injectable 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 injectable, 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 injectable 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 injectable 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 injectable 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 injectable. 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 injectable (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Comme antidote pour une intoxication à l'acétaminophène, Considérations posologiques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'administration intraveineuse d'acétylcystéine, surtout aux doses importantes nécessaires au traitement du surdosage de l'acétaminophène par ordre de fréquence peut entraîner : 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

Aucune étude pertinente sur les interactions médicamenteuses n'a été évaluée par Santé Canada

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

Considérations posologiques

Dans le cas d'un surdosage d'acétaminophène, l'acétylcystéine injectable doit être administrée immédiatement si 24 heures ou moins se sont écoulées depuis l'heure d'ingestion rapportée. 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 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 injectable est recommandée.
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 1, 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 injectable.
6. **La dose d'entretien** doit être administrée après la dose d'attaque, conformément aux indications ci-dessous et à celles des tableaux 1. Déterminer la nécessité de la poursuite du traitement à l'acétylcystéine injectable 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. 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 injectable.

Posologie recommandée et modification posologique

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 1. 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 1 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 1.

TABLEAU 1 : GUIDE POSOLOGIQUE ET PRÉPARATION DE LA ACÉTYLCYSTÉINE INJECTABLE POUR ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE

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

Les volumes et débits de perfusion pour les enfants suggérés dans le tableau 1 doivent être ajustés en fonction des 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.

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.

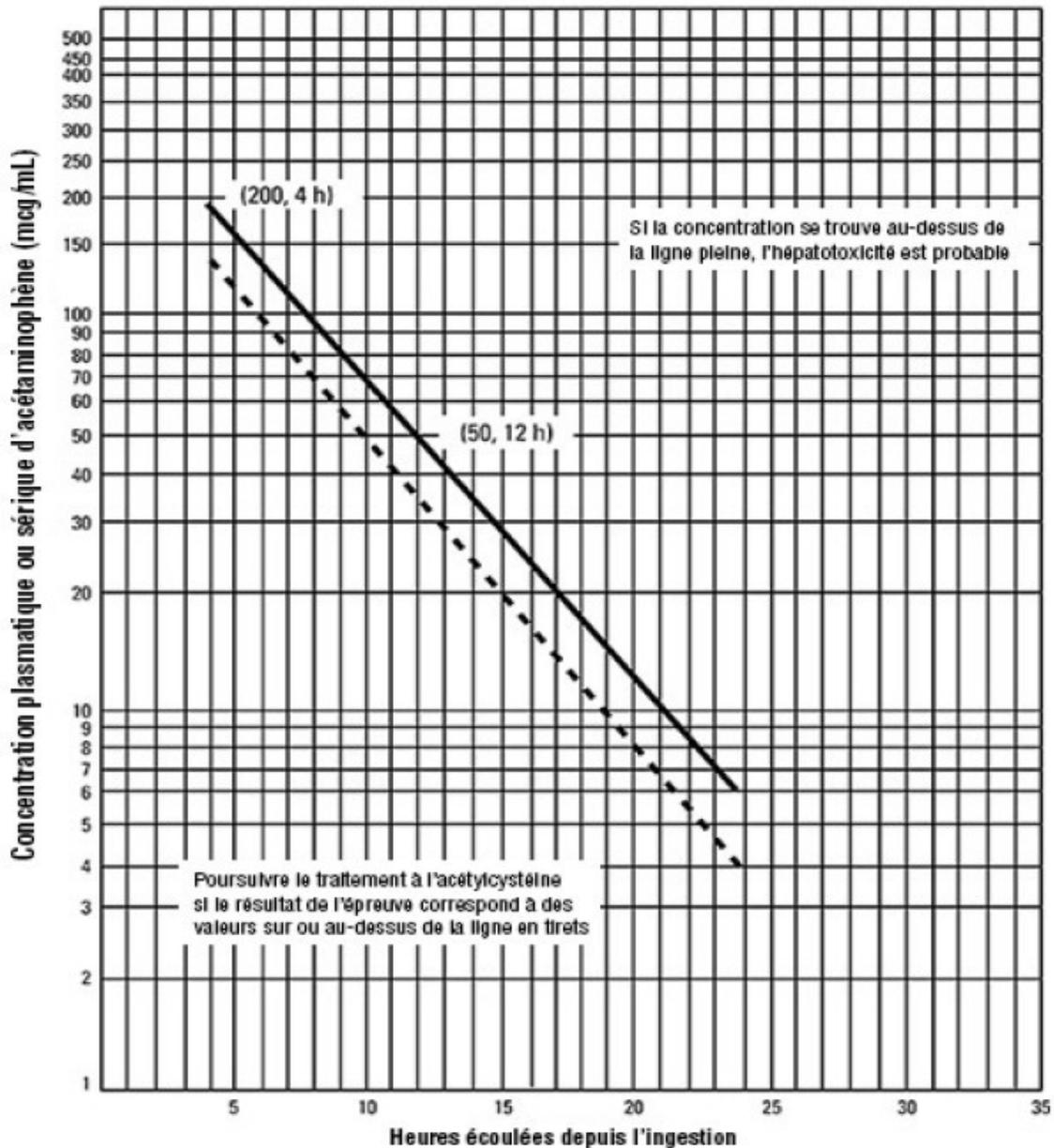
1. Si le taux plasmatique se trouve au-dessus de la ligne en tirets, poursuivre le traitement d'entretien à l'acétylcystéine. La prudence étant de mise, la ligne en tirets est tracée 25 % en dessous de la ligne pleine, laquelle est formée des valeurs associées à un risque de toxicité.
2. Si le taux plasmatique 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.
3. 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 injectable.

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



Méthodologie du dosage de l'acétaminophène

Les procédures de dosage les plus appropriées pour déterminer les concentrations d'acétaminophène utilisent la chromatographie liquide à haute pression (HPLC) ou la chromatographie liquide en phase gazeuse (GLC). Le test doit mesurer uniquement l'acétaminophène parent et non conjugué.

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 ou 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

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 subit une conjugaison rapide avec le glutathion hépatique pour former les dérivés non toxiques de la cystéine et de l'acide mercapturique qui sont ensuite excrétés par le rein.

Les doses thérapeutiques d'acétaminophène ne saturent pas les voies de conjugaison glucuronide et sulfate et n'entraînent pas la formation d'un métabolite réactif suffisant pour épuiser les réserves de glutathion.

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

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

Conserver les flacons non ouverts entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. La couleur de la solution d'acétylcystéine peut passer à une couleur violette claire une fois le bouchon percé. Le changement de couleur est le résultat d'une réaction chimique qui n'altère pas de manière significative la sécurité de l'acétylcystéine.

Ne pas utiliser si la solution présente un aspect trouble, des particules, une décoloration ou des fuites.

Conservation des solutions diluées pour administration intraveineuse

Acétylcystéine injectable: 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 disponible en flacons de verre de 30 mL dans des boîtes de 1.

Chaque ml contient 200 mg d'acétylcystéine, 0,5 mg d'édétate disodique, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Le bouchon du flacon n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

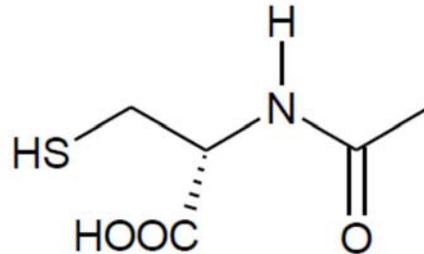
Substance pharmaceutique

Nom propre : Acétylcystéine

Nom chimique : (2R)-2-Acetamido-3-sulfanylpropanoic acid; N-acétyl-L-cystéine, L-cysteine; N-acetyl.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅H₉NO₃S; 163.2 g/mol

Formule développée :



Aspect: Poudre cristalline blanche

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.

Des comparaisons parallèles avec des composés de référence indiquent que l'acétylcystéine est plus efficace que la cystéamine, tant pour le taux de survie global que pour l'efficacité lors d'une administration tardive (4½ heures après la prise d'acétaminophène). Des études similaires avec la méthionine indiquent que l'acétylcystéine et la méthionine sont toutes deux très efficaces, mais que la méthionine produit un modèle de réponse à la dose en forme de cloche plutôt que linéaire lors de l'administration tardive, c'est-à-dire que les doses les plus élevées comme les plus

faibles entraînent des taux de survie inférieurs à ceux des doses moyennes. Une dose de provocation d'acétaminophène hautement létale a été utilisée (1500 mg / kg), entraînant un taux de survie de 7 % chez les souris non traitées.

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. Dans cette expérience, le composé de référence, la méthionine, a montré un schéma similaire. La cystéamine, en revanche, a montré une tendance à aggraver l'état général des animaux si le traitement était institué dès 4½ heures après l'administration de 1200 mg / kg d'acétaminophène.

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 DL50 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 DL50 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 plasmatique 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. WellSpring Pharmaceutical Canada Corp. Product Monograph: MUCOMYST. Control number 075829. Date of revision: January 29, 2002.
2. Sandoz Canada Inc. Product Monograph: ACETYLCYSTEINE SOLUTION. Control number 233514. Date of revision: February 10, 2020.
3. Monographie de produit pour ACETYLCYSTEINE SOLUTION USP (200 mg / mL), TELIP, LLC, une filiale de Teligent, Inc., Numéro de contrôle de soumission : 251092, Date de révision : 31 août 2021.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS
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 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 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 : édétate disodique, hydroxyde de sodium et eau pour injection

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

Solution stérile pour injection: 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 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 :

Pour traiter une intoxication au l'acétaminophène :

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 percé/ouvert, la solution peut prendre une couleur violette claire. Ce changement de couleur ne nuit pas de manière significative à la sécurité de la solution d'acétylcystéine.
- 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 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 (IV). Votre médecin déterminera la quantité d'acétylcystéine injectable que vous recevrez en fonction de votre état et de votre poids.

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 fièvre
- 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 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.

Signalement des effets secondaires

- Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées 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-produitssante/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 :

Conserver à température ambiante (15 à 30 °C). Protégez les flacons de la lumière.

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 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.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé qui contient les renseignements pour les consommateurs, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.auropharma.ca, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été préparé par :

Auro Pharma Inc.

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402

Woodbridge, Ontario, L4L 8K8, Canada.

Dernière révision : 20 juin 2022