

SOMMAIRE

Dénomination

Composition

Forme pharma.

Clinique

Indic. thérapeutiques

Posologie

Contre-indications

Mise en garde

Interactions

Grossesse, allait.

Conduite véhicules

Effets indésirables

Surdosage

Pharmacologie

Pharmacodynamie

Pharmacocinétique

Sécurité préclinique

Pharmaceutique

Liste excipients

Incompatibilités

Durée conservation

Conservation

Emballage

Utilisation/manipulation

Titulaire AMM

Présentations

Autorisation, renouv.

Date de révision

Dosimétrie

Préparation radiopharma.

Fiche info

Résumé des caractéristiques du produit

Notice

HIDONAC 5 g/25 ml, solution injectable pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit

ANSM - Mis à jour le : 22/08/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HIDONAC 5 g/25 ml, solution injectable pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétylcystéine 5,00 g
Pour un flacon de 25 ml.

Excipient à effet notoire : sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Intoxication aigüe par le paracétamol.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

L'acétylcystéine est administrée en perfusion intraveineuse, en utilisant de préférence du soluté glucosé à 5 % comme liquide de perfusion. S'il n'est pas possible d'utiliser du soluté glucosé à 5 %, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % peut être utilisée. La cure complète d'acétylcystéine comprend 3 perfusions intraveineuses consécutives. Les doses doivent être administrées de façon séquentielle, sans interruption entre les perfusions. Le patient doit recevoir une dose totale de 300 mg/kg de poids corporel sur une période de 21 heures. Il a été démontré qu'elle est la plus efficace lorsqu'elle est administrée dans les 8 à 10 heures suivant le surdosage.

Peser le patient. La posologie doit être calculée en utilisant le poids réel du patient.

Utiliser le tableau posologique afin de déterminer le volume approprié d'acétylcystéine (volume du flacon Hidonac) à ajouter au liquide de perfusion pour chacune des 3 périodes de perfusion.

Posologie

Adultes

Première perfusion

Ajouter le volume approprié d'acétylcystéine injectable à 200 ml de liquide pour perfusion et perfuser sur 1 heure.

Deuxième perfusion

Ajouter le volume approprié d'acétylcystéine injectable à 500 ml de liquide pour perfusion et perfuser sur les 4 heures suivantes.

Troisième perfusion

Ajouter le volume approprié d'acétylcystéine injectable à 1 litre de liquide pour perfusion et perfuser sur les 16 heures suivantes. Un poids plafond de 110 kg doit être utilisé lors du calcul de la posologie pour les patients obèses.

Tableau posologique chez l'adulte

Prescription d'acétylcystéine chez l'adulte (chaque flacon = 5g / 25ml d'acétylcystéine)					Prière d'entourer le poids, la dose et le volume appropriés.	
Schéma	Première perfusion		Deuxième perfusion		Troisième perfusion	
Liquide de perfusion	200 ml de soluté glucosé à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %		500 ml de soluté glucosé à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %		1000 ml de soluté glucosé à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %	
Durée de la perfusion	1 heure		4 heures		16 heures	
Dose du médicament	150 mg/kg acétylcystéine		50 mg/kg acétylcystéine		100 mg/kg acétylcystéine	
Poids du patient ¹	Volume d'Hidonac ²	Vitesse de perfusion	Volume d'Hidonac ²	Vitesse de perfusion	Volume d'Hidonac ²	Vitesse de perfusion
kg	ml	ml/h	ml	ml/h	ml	ml/h

40-49	34	234	12	128	23	64
50-59	42	242	14	129	28	64
60-69	49	249	17	129	33	65
70-79	57	257	19	130	38	65
80-89	64	264	22	131	43	65
90-99	72	272	24	131	48	66
100-109	79	279	27	132	53	66
> 110 – dose max.	83	283	28	132	55	66

¹ Les calculs de la posologie sont basés sur le poids au milieu de chaque catégorie. Si le patient pèse moins de 40 kg, utiliser le tableau posologique chez l'enfant.

² Le volume d'Hidonac a été arrondi au nombre entier le plus proche.

Enfants

Les enfants doivent être traités à la même posologie et selon le même schéma que les adultes. Toutefois, la quantité de liquide intraveineux utilisée doit être modifiée pour tenir compte de l'âge et du poids, en raison du risque potentiel de surcharge hydrique. Les doses doivent être administrées de façon séquentielle au moyen d'une pompe à perfusion intraveineuse appropriée.

Première perfusion

Préparer une solution de 50 mg/ml en diluant 10 ml d'Hidonac dans 30 ml de soluté glucosé à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir un volume total de 40 ml.

- Préparer le volume approprié pour le poids de l'enfant.
- La dose est perfusée sur 1 heure à la vitesse de perfusion mentionnée dans le tableau.

Deuxième perfusion

- Préparer une solution de 6,25 mg/ml en diluant 10 ml d'Hidonac dans 310 ml de soluté glucosé à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir un volume total de 320 ml.
- Préparer le volume approprié pour le poids de l'enfant.
- La dose est perfusée sur 4 heures à la vitesse de perfusion mentionnée dans le tableau.

Troisième perfusion

- Préparer une solution de 6,25 mg/ml en diluant 10 ml d'Hidonac dans 310 ml de soluté glucosé à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir un volume total de 320 ml.
- Préparer le volume approprié pour le poids de l'enfant.
- La dose est perfusée sur 16 heures à la vitesse de perfusion mentionnée dans le tableau.

Tableau posologique chez l'enfant

Prescription d'acétylcystéine chez l'enfant (chaque flacon = 5g/25ml d'acétylcystéine)			Prière d'entourer le poids, la dose et le volume appropriés			
Schéma	Première perfusion		Deuxième perfusion		Troisième perfusion	
Dose du médicament	150 mg/kg acétylcystéine		50 mg/kg acétylcystéine		100 mg/kg acétylcystéine	
Perfusion	50 mg/ml		6,25 mg/ml		6,25 mg/ml	
Durée de la perfusion	1 heure		4 heures		16 heures	
Vitesse de perfusion	3 ml/kg/h		2 ml/kg/h		1 ml/kg/h	
Poids du patient ¹	Vitesse de perfusion	Volume total de perfusion ²	Vitesse de perfusion	Volume total de perfusion ²	Vitesse de perfusion	Volume total de perfusion ²
kg	ml/h	ml	ml/h	ml	ml/h	ml
1	3	3	2	8	1	16
2	6	6	4	16	2	32
3	9	9	6	24	3	48
4	12	12	8	32	4	64
5	15	15	10	40	5	80
6	18	18	12	48	6	96
7	21	21	14	56	7	112
8	24	24	16	64	8	128
9	27	27	18	72	9	144
10-14	38	38	25	100	13	208
15-19	53	53	35	140	18	288

20-24	68	68	45	180	23	368
25-29	83	83	55	220	28	448
30-34	98	98	65	260	33	528
35-39	113	113	75	300	38	608

¹ Les calculs de la posologie sont basés sur le poids au milieu de chaque catégorie. Si le patient pèse plus de 40 kg, utiliser le tableau posologique chez l'adulte.

² Les chiffres ont été arrondis au nombre entier le plus proche.

4.3. Contre-indications ↗

Sans objet.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ↗

L'acétylcystéine doit être administrée par voie intraveineuse sous surveillance médicale stricte. Le risque d'effets indésirables après la perfusion intraveineuse d'acétylcystéine est plus élevé si le médicament a été administré trop rapidement ou en trop grande quantité.

Il est donc recommandé de respecter strictement les indications mentionnées dans la rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration ».

Réactions d'hypersensibilité

Une hypersensibilité confirmée à l'acétylcystéine (ou l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1) doit être prise en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque avant l'administration de Hidonac car des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients traités par l'acétylcystéine (voir rubrique 4.8).

Réactions anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité peuvent survenir avec l'acétylcystéine, en particulier avec la dose de charge initiale. Le patient doit faire l'objet d'une étroite surveillance pendant cette période afin de déceler les signes d'une réaction anaphylactoïde. Dans de très rares cas, ces réactions ont eu une issue fatale.

Les réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité à l'acétylcystéine surviennent habituellement entre 15 et 60 minutes après le début de la perfusion et, dans de nombreux cas, les symptômes sont soulagés par l'arrêt de la perfusion. La plupart des réactions anaphylactoïdes peuvent être prises en charge par l'interruption temporaire de la perfusion d'acétylcystéine, l'administration de soins de support appropriés et la reprise du traitement à une vitesse de perfusion plus faible. Lorsqu'une réaction anaphylactoïde est sous contrôle, la perfusion peut être normalement reprise à une vitesse de perfusion de 50 mg/kg sur 4 heures, suivie de la perfusion finale de 16 heures (100 mg/kg sur 16 heures).

Asthme bronchique

Des données indiquent que les patients avec un antécédent d'atopie et d'asthme pourraient présenter un risque accru de réaction anaphylactoïde. Les patients souffrant d'asthme bronchique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement. En cas de bronchospasme, l'acétylcystéine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.

Équilibre hydroélectrolytique

La prudence est de rigueur en cas d'administration d'acétylcystéine aux doses utilisées comme antidote à des patients ayant un poids corporel inférieur à 40 kg en raison du risque éventuel de surcharge hydrique entraînant hyponatrémie, convulsions et décès. Il est donc recommandé de respecter strictement les indications mentionnées dans la rubrique « Posologie ».

Coagulation

L'administration d'acétylcystéine aux doses utilisées comme antidote peut allonger le temps de Quick (diminution du taux de prothrombine, augmentation de l'INR). Cette diminution reste généralement modérée, est maximale dans les premières heures suivant le début de la perfusion, persiste durant toute la durée de la perfusion et peut s'observer en dehors de toute atteinte hépatique.

Ce médicament contient 748 mg de sodium par flacon (32,5 mmol), ce qui équivaut à 37,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Une légère odeur de soufre n'indique pas une altération du produit mais est liée à la nature particulière du principe actif.

Modifications des analyses biologiques

L'acétylcystéine peut interférer avec la méthode d'analyse colorimétrique utilisée pour le dosage du salicylate. L'acétylcystéine peut interférer avec l'analyse de la cétonurie.

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

Sans objet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement ↗

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acétylcystéine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant l'utilisation pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe aucune information disponible sur l'excrétion dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Hidonac en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'acétylcystéine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité humaine aux doses recommandées (voir rubrique 5.3).

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

Aucune donnée relative à un éventuel effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été rapportée.

4.8. Effets indésirables ↗

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables associés à l'acétylcystéine sont principalement de nature anaphylactoïde/d'hypersensibilité ; urticaire, rash, prurit et dyspnée sont les effets les plus fréquents.
Des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité plus graves ont été rapportées, avec œdème de Quincke, bronchospasme, tachycardie et hypotension.
De très rares cas de décès ont été rapportés lors de l'administration intraveineuse d'acétylcystéine aux doses utilisées comme antidote après un surdosage de paracétamol.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation ; leur fréquence n'est pas connue (elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables – Fréquence indéterminée (*)
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde, Hypersensibilité
Affections cardiaques	Tachycardie Collapsus cardiovasculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Vomissements Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke Urticaire Bouffées vasomotrices Rash Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème du visage et/ou laryngé, flush, réaction inflammatoire locale en cas d'extravasation.
Investigations	Hypotension Allongement du temps de Quick

(*) fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Description de certains effets indésirables

Dans de très rares cas, des réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ayant un lien chronologique avec l'administration d'acétylcystéine ont été rapportées.
Dans la plupart des cas, on a pu identifier au moins un autre médicament suspect pour lequel la probabilité de déclencher le syndrome cutanéomuqueux rapporté était plus élevée. De ce fait, en cas d'apparition de réactions cutanéomuqueuses, il convient de prendre immédiatement un avis médical et d'arrêter le traitement par acétylcystéine.
Une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence d'acétylcystéine, dont la signification clinique n'a pas encore été établie, a été mise en évidence par diverses investigations.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage ↗

Symptômes

Le surdosage d'acétylcystéine est associé à des effets semblables aux réactions « anaphylactoïdes » mentionnées à la rubrique 4.8, mais pouvant être plus sévères.
Les réactions anaphylactoïdes dues à l'acétylcystéine (voir rubrique 4.8) sont plus fréquentes et plus graves lorsque le médicament est perfusé trop rapidement ou en trop grande quantité. Elles doivent être traitées symptomatiquement.

Traitement

Le traitement du surdosage repose sur l'arrêt immédiat de la perfusion, un traitement symptomatique et la réanimation. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'acétylcystéine. L'acétylcystéine est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ↗

5.1. Propriétés pharmacodynamiques ↗

Classe pharmacothérapeutique : Antidotes, code ATC : V03AB23.
Grace à sa structure moléculaire, l'acétylcystéine peut passer la membrane cellulaire. Dans la cellule, l'acétylcystéine est désacétylée, formant ainsi de la L-cystéine, qui joue un rôle indispensable dans la synthèse du glutathion (GSH). L'acétylcystéine exerce par ailleurs un effet antioxydant indirect par son rôle de précurseur du GSH. Le GSH est essentiel au maintien de la capacité

fonctionnelle ainsi qu'à l'intégrité morphologique cellulaire. En effet, le GSH est le mécanisme principal de défense intracellulaire contre les radicaux oxydatifs, à la fois exogènes et endogènes, et contre plusieurs agents cytotoxiques, y compris le paracétamol. Le paracétamol exerce une activité cytotoxique par le biais du NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone-imine), le métabolite intermédiaire hautement réactif après l'ingestion d'une dose élevée responsable d'un appauvrissement progressif du GSH. L'acétylcystéine est donc un antidote spécifique contre le surdosage de paracétamol.

L'acétylcystéine agit comme précurseur pour la synthèse du glutathion et, par conséquent, maintient le glutathion cellulaire à un niveau suffisant pour inactiver la NAPQI. Ceci est considéré comme le principal mécanisme par lequel l'acétylcystéine agit dans les premiers stades de la toxicité du paracétamol.

- Il a été démontré qu'elle est la plus efficace lorsqu'elle est administrée dans les 8 à 10 heures suivant le surdosage.
- Lorsque le traitement par l'acétylcystéine est débuté plus de 8 à 10 heures après le surdosage de paracétamol, son efficacité pour prévenir l'hépatotoxicité (basée sur les indicateurs sériques) diminue progressivement avec l'allongement de l'intervalle entre le surdosage et le début du traitement.
- La perfusion pourrait cependant avoir une certaine efficacité même si elle est débutée jusqu'à 12 heures après l'ingestion de paracétamol. À ce stade, on pense que l'acétylcystéine agit en réduisant les groupes thiol oxydés dans les enzymes clés.

Elle peut être administrée jusqu'à 24 heures après le surdosage chez les patients présentant des facteurs de risque de lésion hépatique. À ce stade avancé de l'hépatotoxicité du paracétamol, les effets bénéfiques de l'acétylcystéine peuvent être dus à sa capacité à améliorer l'hémodynamique systématique et le transport de l'oxygène, bien que le mécanisme par lequel cela puisse se produire reste à déterminer.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques ↗

Absorption

Après administration de l'acétylcystéine selon le schéma séquentiel (150 mg/kg administrée en 15 minutes, 50 mg/kg administrée en 4 h puis 100 mg/kg administrée pendant les 16 h), la concentration plasmatique moyenne à 15 minutes a été de 554 mg/L (de 304 à 875 mg/L). Les concentrations ont diminué progressivement pendant environ 12 h, puis sont restées relativement constantes tout au long de la perfusion. La concentration plasmatique moyenne "à l'état d'équilibre" à la fin de la perfusion était de 33,4 mg/L (11 - 90 mg/L).

Distribution

L'acétylcystéine et la cystéine peuvent être détectées principalement dans le foie, les reins, les poumons et les sécrétions bronchiques.

Le volume de distribution de l'acétylcystéine est de l'ordre de 0,33 à 0,47 l/kg. L'acétylcystéine se lie faiblement aux protéines plasmatiques circulantes (50-20%).

On ne sait pas si l'acétylcystéine traverse la barrière hémato-encéphalique ou si elle est excrétée dans le lait maternel.

L'acétylcystéine traverse la barrière placentaire.

Biotransformation

Après administration orale, l'acétylcystéine est rapidement et fortement métabolisée dans la paroi intestinale et le foie. La molécule obtenue, la cystéine, est considérée comme étant un métabolite actif. Après cette étape de transformation, l'acétylcystéine et la cystéine partagent la même voie métabolique.

La clairance rénale peut représenter environ 30 % de la clairance corporelle totale. Après administration orale, la demi-vie terminale de l'acétylcystéine totale est de 6,25 heures.

Élimination

Après une dose intraveineuse unique d'acétylcystéine, la concentration plasmatique d'acétylcystéine totale montre un déclin polyexponentiel, avec une demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2}$) de 5,6 heures. La clairance rénale est de 0,11 litre/h/kg et elle pourrait intervenir pour environ 30 % de la clairance corporelle totale.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'acétylcystéine est proportionnelle à la dose administrée dans l'intervalle de dose de 200 à 3200 mg/m² pour l'ASC et la C_{max}.

Population pédiatrique

La demi-vie moyenne terminale de l'acétylcystéine est plus longue chez les nouveau-nés (11 heures) que chez les adultes (5,6 heures). Aucune information n'est disponible dans les autres groupes d'âge.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, associée à une cirrhose alcoolique (score de Child-Pugh 7-13) ou une cirrhose biliaire primitive ou secondaire (score de Child-Pugh 5-7), la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) est augmentée de 80 % et l'élimination diminuée de 30 % comparativement au groupe témoin.

Insuffisance rénale

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique ↗

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Le traitement à doses élevées chez des rates et des lapines gravides n'a pas mis en évidence d'altération de la fertilité femelle ni d'effets délétères sur le fœtus dus à l'acétylcystéine.

Le traitement de rats mâles par l'acétylcystéine pendant 15 semaines à une dose orale considérée comme dépassant largement la dose recommandée chez l'Homme n'a pas affecté la fertilité ou la performance de reproduction générale des animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES ↗

6.1. Liste des excipients ↗

Edétate de sodium, solution d'hydroxyde de sodium à 50 pour cent, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités ↗

Des tests in vitro ont révélé une inactivation des antibiotiques par l'acétylcystéine lorsque les substances concernées sont mélangées directement. La dissolution de l'acétylcystéine en même temps que d'autres médicaments n'est donc pas recommandée.

Pour l'administration du produit, il est préférable d'utiliser un appareillage en verre ou en plastique.

Lorsqu'on utilise des appareils comportant des pièces en métal, ou en caoutchouc, il est nécessaire de les laver abondamment à l'eau après usage.

6.3. Durée de conservation ↗

3 ans.

24 heures, à température ambiante, en solution pour phléboclyse.

6.4. Précautions particulières de conservation ↗

Conserver à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur ↗

Flacon (verre) de 25 ml. Boîte de 1 et 10 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation ↗

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ↗

ZAMBON FRANCE S.A.
13, RUE RENE JACQUES
92138 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ↗

- 34009 555 839 1 2 : 25 ml en flacon (verre), boîte de 1
- 34009 560 355 9 5 : 25 ml en flacon (verre), boîte de 10

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

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE ↗

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE ↗

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES ↗

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Usage en situation d'urgence selon l'article R 5121-96 du code de la santé publique.

[Retour en haut de la page ↗](#)

