

Renseignements d'ordonnance

Parvolex[®]

Acétylcystéine Injectable

200 mg/mL

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 02 avril 2014

N° de contrôle : 172064

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE : Mucolytique / Antidote pour l'empoisonnement à l'acétaminophène

MODE D'ACTION : La viscosité de sécrétions des voies respiratoires dépend principalement de leur teneur en mucoprotéines et, d'une façon moindre, de leur concentration en acide désoxybonucléique (ADN). La proportion d'ADN augmente en présence de substance purulentes à cause des débris cellulaires. L'action mucolytique de l'acétylcystéine est liée au groupe sulfhydryle de la molécule. Selon toute probabilité, ce groupe « ouvre » les 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.

Le surdosage d'acétaminophène cause des lésions du foie par suite de la formation d'un métabolite alcoylant hautement réactif qui se lie de façon irréversible aux molécules protéiniques à l'intérieur de l'hépatocyte. Les doses thérapeutiques d'acétaminophène sont excrétées principalement sous forme de glucurono et de sulfoconjugués et seulement environ 8 % de l'acétaminophène ingéré est transformé en métabolite toxique. Le glutathion réduit dans le foie détruit rapidement l'activité de ce métabolite qui est excrété par les reins sous forme de cystéine non toxique et de dérivés mercapturiques. Cependant, suite à un surdosage d'acétaminophène (dose de 150 mg/kg ou davantage), les voies de synthèse des glucurono- et des sulfoconjugués sont saturés et une fraction plus importante de la substance mère est métabolisée pour former le métabolite alcoylant. Les réserves hépatiques de glutathion réduites sont épuisées et l'excédent de métabolite cause de la nécrose hépatique. 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 métabolite réactif.

INDICATIONS : À titre d'agent mucolytique : La solution d'acétylcystéine est indiquée en tant que traitement adjuvant pour les patients dont les sécrétions de mucus sont anormales, visqueuses ou épaissies en présence d'une affection telle que : maladie broncho-pulmonaire chronique telle qu'emphysème, bronchite chronique, abcès pulmonaires, tuberculose, bronchiectasie et amylose primaire du poumon; maladie broncho-pulmonaire aiguë comme : pneumonie, bronchite, trachéobronchite; complications pulmonaires de la fibrose kystique; soins post-trachéostomie; utilisation pendant l'anesthésie; affections thoraciques post-traumatiques et affaïssement du poumon; études diagnostiques bronchiques telles que bronchogrammes, bronchospirométrie et la mesure de la pression capillaire bloquée).

Au laboratoire d'anatomie-pathologie : L'acétylcystéine est utilisée pour favoriser la digestion des sécrétions pour les examens diagnostiques de *M. Tuberculosis* ou de cellules cancéreuses. En tant qu'antidote dans un cas d'empoisonnement par l'acétaminophène : L'acétylcystéine est indiquée comme antidote pour prévenir, ou amoindrir la lésion hépatique susceptible de se produire suite à l'ingestion d'une quantité d'acétaminophène qui pourrait s'avérer hépatotoxique.

CONTRE-INDICATIONS : L'acétylcystéine est contre-indiquée chez les patients qui y sont sensibles ou qui y sont devenus sensibles. Il n'y a aucune contre-indication à l'administration orale d'acétylcystéine pour traiter une surdose d'acétaminophène.

MISES EN GARDE : Après une administration adéquate d'acétylcystéine, le volume des sécrétions bronchiques liquéfiées pourrait augmenter. Lorsque la toux est inefficace, on doit assurer l'ouverture des voies aériennes par aspiration endotrachéale avec ou sans bronchoscopie. Les asthmatiques traités au moyen d'une solution d'acétylcystéine doivent être surveillés attentivement. Si le bronchospasme progresse, il faut cesser immédiatement d'administrer le médicament.

Une urticaire généralisée a été observée dans de rares cas chez des patients qui recevaient de l'acétylcystéine orale pour une surdose d'acétaminophène. Si cela se produit et si d'autres symptômes d'allergie se présentent, il faut interrompre le traitement par l'acétylcystéine, à moins qu'il soit jugé essentiel et que les symptômes allergiques ne puissent être autrement contrôlés. Bien qu'il n'existe pas de preuves que l'acétylcystéine n'ait jamais eu une influence néfaste sur l'insuffisance hépatique, ce fait demeure théoriquement possible. En conséquence, en présence d'insuffisance hépatique associée au surdosage d'acétaminophène, on doit considérer l'étendue de la lésion hépatique et le risque possible de l'administration d'acétylcystéine.

PRÉCAUTIONS : À la suite d'une administration d'acétylcystéine, 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.

Dans certaines conditions, la solution d'acétylcystéine dans un flacon ouvert peut changer de couleur. La couleur mauve pâle est attribuable à une réaction chimique qui n'a aucune conséquence négative grave sur l'innocuité ou l'efficacité mucolytique de l'acétylcystéine. Suite à une nébulisation prolongée, la concentration d'acétylcystéine dans le diluant peut être excessive. Le cas échéant, le processus de la nébulisation peut être gêné, entraînant l'inefficacité de la délivrance du médicament. Diluer alors la solution avec de l'eau stérile pour injection USP.

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 d'acétylcystéine. La dilution de l'acétylcystéine au moyen de colas réduit la propension de l'acétylcystéine par voie orale d'aggraver les vomissements.

L'acétylcystéine doit être utilisée avec prudence dans le cas d'asthme ou d'histoire de bronchospasmes. L'acétylcystéine pourrait causer une fausse réaction positive avec les réactifs des tests de bandelettes pour les cétones urinaires. L'acétylcystéine est incompatible avec le caoutchouc et les métaux, particulièrement le fer, le cuivre et le nickel. On peut utiliser du caoutchouc de silicone et du plastique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Les effets indésirables les plus fréquents sont la stomatite, les nausées et la rhinorrhée. L'hypersensibilité et l'hypersensibilisation à l'acétylcystéine n'ont été que rarement rapportées. Les asthmatiques et autres sujets sensibles peuvent manifester, à des degrés divers, un bronchospasme associé à l'administration d'acétylcystéine en nébuliseur. Dans

la plupart des cas, un soulagement est rapidement obtenu par l'usage d'un bronchodilatateur par nébuliseur.

Des éruptions cutanées, de l'asthme et des réactions anaphylactoïdes ont été signalés avec l'administration par intraveineuse. Ces réactions surviennent le plus fréquemment durant, ou à la fin, de la période de perfusion de la dose élevée initiale et pourraient en effet être reliées à la dose. Si les manifestations anaphylactoïdes sont d'intensité légère et que le patient est à risque élevé de présenter une toxicité hépatique, on doit envisager la possibilité de poursuivre la perfusion d'acétylcystéine à débit réduit. Cependant, cette décision doit être prise seulement après discussion avec un médecin possédant une expérience substantielle dans le traitement de l'empoisonnement par l'acétaminophène afin de bien considérer tous les risques et bienfaits possibles. On doit aussi s'assurer d'avoir à sa disponibilité tous les équipements nécessaires au soutien du patient.

L'administration par voie orale de doses importantes nécessaires au traitement du surdosage d'acétaminophène peut provoquer des nausées, des vomissements et d'autres effets gastro-intestinaux. Des éruptions cutanées, accompagnées ou non d'une légère fièvre, ont été rarement rapportées

De l'hypokaliémie et des modifications de l'ECG ont été observées chez les sujets empoisonnés à l'acétaminophène indépendamment du traitement administré. On recommande donc de surveiller les taux de potassiums sérique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION À TITRE D'AGENT MUCOLYTIQUE : Parvalex est une solution concentrée à 20 % qui peut être diluée à une concentration inférieure avec du soluté salin physiologique stérile ou de l'eau distillée stérile.

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 20 % pourrait être administré toutes les 2 à 6 heures; la dose recommandée pour la plupart des patients est de 3 à 5 mL de la solution de 20 % 3 à 4 fois par jour.

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 sous la main 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.

Instillation directe : Si la solution est administrée par instillation directe, de 1 à 2 mL d'une solution de 10 à 20 % peuvent être administrés aussi souvent que toutes les heures. Pour les soins infirmiers d'usage de patients qui ont une trachéostomie, de 1 à 2 mL d'une solution de 10 à 20 % peuvent être administrés toutes les 1 à 4 heures par instillation dans la trachéostomie.

L'acétylcystéine peut être administrée directement dans un segment particulier de l'arbre broncho-pulmonaire en insérant (sous anesthésie locale et au moyen d'un dispositif à vision directe) un petit cathéter de plastique dans la trachée. L'acétylcystéine peut aussi être administrée au moyen d'un cathéter intratrachéal percutané.

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 : L'acétylcystéine est ordinairement administrée sous forme de fin brouillard qui produit un effet local et le nébuliseur utilisé doit produire des quantités optimales d'une gamme convenable de diverses tailles de particules.

Certains matériaux utilisés pour fabriquer l'équipement de nébulisation réagissent avec l'acétylcystéine. Les matériaux les plus réactifs sont certains métaux (notamment le fer et le cuivre) et le caoutchouc. Lorsque des matériaux risquent d'entrer en contact avec la solution d'acétylcystéine, il faut utiliser des appareils faits de verre ou de plastique.

La solution peut être aspirée directement du nébuliseur. Celui-ci peut aussi être fixé à un masque facial en plastique, à une tente faciale en plastique, à des sondes buccales en plastique, à des tentes de modèles classiques en plastique ou à une tente de tête. Les nébuliseurs peuvent aussi être fixés aux divers appareils respiratoires à pression positive intermittente (IPPB).

L'appareillage de nébulisation doit être nettoyé immédiatement après l'usage car les résidus risquent de causer l'obstruction des petits orifices ou la corrosion des pièces de 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 flacons ouverts : Si une partie seulement de la solution dans le flacon est utilisée, le reste doit être conservé au réfrigérateur et utilisé dans les 96 heures pour réduire au minimum le risque de contamination.

COMPATIBILITÉ : L'acétylcystéine peut être mélangée aux anesthésiques topiques suivants : le chlorhydrate de lidocaïne à 4 % et le chlorhydrate d'améthocaïne à 2 %, le propyliodone, milieu de contraste en radiographie, et l'isoprénaline, agent bronchodilatateur. Elle est incompatible avec l'huile iodée (Lipiodol).

Les antibiotiques qui peuvent être mélangés à l'acétylcystéine sont le sulfate de polymixine B, le sulfate de streptomycine, la méthicilline sodique, la novobiocine sodique et le sulfate de dihydrostreptomycine. S'il est jugé préférable de préparer un mélange, celui-ci devrait être administré immédiatement après sa préparation. Ne pas entreposer les mélanges.

Les antibiotiques qui sont incompatibles lorsque mélangés à une solution contenant de l'acétylcystéine sont les suivants : le chlorhydrate de tétracycline, le chlorhydrate

d'oxytétracycline, le lactobionate d'érythromycine et l'oléandomycine. Ces agents peuvent être administrés en nébulisation, mais séparément, au besoin.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION EN TANT QU'ANTIDOTE POUR

L'EMPOISONNEMENT À L'ACÉTAMINOPHÈNE : En cas de surdose d'acétaminophène, la solution d'acétylcystéine doit être administrée immédiatement, si 24 heures ou moins se sont écoulées depuis l'ingestion signalée, quelle que soit la quantité ingérée.

NOTE: L'intervalle critique ingestion-traitement pour assurer une protection totale contre les lésions hépatiques graves est de huit heures. L'efficacité de l'antidote diminue progressivement après cette période et 15 à 24 heures après l'ingestion d'acétaminophène, le traitement est inefficace. Toutefois, il ne semble pas aggraver l'état du patient et on doit l'administrer quand même, au cas où le moment de l'ingestion aurait été incorrectement noté. On ne doit pas perdre de vue le fait qu'après l'ingestion d'une dose fatale d'acétaminophène, le sujet peut paraître relativement bien et continuer à vaquer à ses occupations normales pendant un jour ou deux avant que l'insuffisance hépatique ne survienne.

PROCÉDÉ À SUIVRE : Chez les sujets admis dans les quatre heures qui suivent l'ingestion, procéder promptement à un lavage gastrique ou induire des vomissements par le sirop d'ipéca. Administrer une dose de 15 à 30 mL de sirop d'ipéca aux enfants et de 30 à 45 mL aux adultes, accompagnée de grandes quantités d'eau. Si les vomissements ne surviennent pas dans les 20 minutes qui suivent, répéter la dose d'émétique. En cas de surdosage d'un mélange de médicaments, il peut être indiqué d'administrer du charbon activé. Par contre, étant donné que le charbon activé absorbera l'acétylcystéine et diminuera son efficacité, on doit procéder à une aspiration et à un lavage gastrique avant d'administrer l'acétylcystéine par voie orale.

À l'admission, on doit procéder à des prélèvements de sang pour déterminer les taux sanguins d'acétaminophène. Ces données serviront à déterminer la nécessité de poursuivre le traitement par l'acétylcystéine. Procéder également aux dosages suivants : SGOT, SGPT, bilirubine, temps de prothrombine, créatinine, azote uréique sanguin, glycémie et électrolytes afin de contrôler les fonctions hépatiques et rénales ainsi que l'équilibre liquidien..

Traitement i.v. par l'acétylcystéine : Fioles unidose pour administration par voie intraveineuse. Jeter tout produit inutilisé. L'acétylcystéine doit être administrée par perfusion intraveineuse et la dose d'attaque est de 150 mg/kg dans le dextrose à 5% (voir Tableau 1) durant 15 minutes, suivie de 50 mg/kg dans 500 mL de dextrose à 5% durant 4 heures et de 100 mg/kg dans un litre de dextrose à 5% au cours des 16 heures suivantes (dose totale : 300 mg/kg en 20 heures). Le traitement par l'acétylcystéine peut également être poursuivi si le dosage d'acétaminophène révèle des taux sanguins non toxiques.

TABLEAU 1 : GUIDE POSOLOGIQUE D'APRÈS LE POIDS CORPOREL

Poids corporel (kg)	PERFUSION INITIALE (Dextrose 5 % en 15 minutes)		2e PERFUSION (Dextrose 5 % de 500 mL en 4 heures)	3e PERFUSION (Dextrose 5 % de 1 litre en 16 heures)
	Parvolex (mL)	Dextrose 5 % (mL)	Parvolex (mL)	Parvolex (mL)
10 – 15	11.25	40	3.75	7.5
15 – 20	15.00	50	5.00	10.00
20 – 25	18.75	75	6.25	12.50
25 – 30	22.50	75	7.50	15.00
30 – 40	30.00	100	10.00	20.00
40 – 50	37.50	200	12.50	25.00
50 – 60	45.00	200	15.00	30.00
60 – 70	52.50	200	17.50	35.00
70 – 80	60.00	200	20.00	40.00
80 – 90	67.50	200	22.50	45.00
90 – 100	75.00	200	25.00	50.00
100 – 110	82.50	200	27.50	55.00

Le volume et le débit de perfusion pour les enfants mentionnés dans le Tableau I doivent être ajustés selon les circonstances médicales et les restrictions de volumes des liquides administrés par voie parentérale, comme ils s'appliquent à chaque patient.

DOSAGE DE L'ACÉTAMINOPHÈNE : Interprétation et méthodologie : Un surdosage d'acétaminophène de l'ordre de 150 mg/kg ou davantage peut produire une lésion hépatique. Par ailleurs, on ne peut vraiment se fier aux déclarations du patient, quant aux nombres de comprimés ingérés et au début des manifestations cliniques précoces spécifiques à l'intoxication par l'acétaminophène. De plus, les anomalies biochimiques maximales de la fonction hépatique ne se manifestent généralement que 3 à 5 jours après l'ingestion. En conséquence, la détermination des taux plasmatiques ou sériques d'acétaminophène, aussi tôt que possible, mais au moins 4 heures après un surdosage aigu, est essentielle à l'évaluation des risques d'hépatotoxicité. L'ingestion chronique d'alcool ou un traitement concomitant par des barbituriques peut induire une formation plus importante du métabolite toxique pour toute dose donnée d'acétaminophène. On doit tenir compte de ce fait lorsque le traitement est fondé sur les taux sériques d'acétaminophène.

Le tableau suivant présente les taux sériques d'acétaminophène qui, par rapport aux délais encourus après ingestion, sont associés à une toxicité hépatique :

TABLEAU 2 :

TAUX PLASMATIQUES µg/mL	NOMBRE D'HEURES APRÈS L'INGESTION
150	4
70	8
20	15
4	24

La perfusion de l'acétylcystéine doit être maintenue chez les sujets qui affichent un taux sérique d'acétaminophène de cet ordre ou plus élevé. Le traitement par l'acétylcystéine doit être instauré immédiatement, que les taux sériques soient connus ou non au moment de l'admission. Le traitement par l'acétylcystéine peut être interrompu si les taux plasmatiques d'acétaminophène sont inférieurs à ceux indiqués au Tableau 2. On doit songer à la possibilité d'un éthylysme chronique ou d'une thérapie concomitante par barbituriques quand on envisage d'interrompre le traitement, car, dans ces cas, les taux sanguins d'acétaminophène ne fourniraient pas un indice véritable du risque d'hépatotoxicité.

TRAITEMENT ORAL PAR L'ACÉTYLCYSTÉINE

Administrer la dose d'attaque d'acétylcystéine, soit 140 mg/kg de poids corporel. (Préparer l'acétylcystéine pour l'administration orale selon le mode décrit au Tableau 3.) Quatre heures après l'administration de la dose d'attaque, administrer la première dose d'entretien d'acétylcystéine, c'est-à-dire, 70 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien est ensuite répétée à intervalles de 4 heures, pour un total de 17 doses, à moins que le dosage d'acétaminophène ne révèle que les taux ne sont pas toxiques, tel que discuté plus loin.

Si le patient vomit la dose d'attaque ou une des doses d'entretien moins d'une heure après son administration, répéter la dose.

Si le malade n'arrive pas à garder les doses d'acétylcystéine administrées par voie orale, administrer l'antidote par voie duodénale.

Répéter quotidiennement les épreuves d'évaluation de la fonction hépatique si les taux d'acétaminophène se situent dans l'échelle toxique, tel que discuté plus loin.

PRÉPARATION D'UNE SOLUTION D'ACÉTYLCYSTÉINE POUR UNE ADMINISTRATION ORALE

La première solution à 20 % doit être diluée dans une boisson au cola pour donner une solution à 5 %. Les solutions non diluées qui se trouvent dans des flacons ouverts peuvent être conservées au réfrigérateur et utilisées dans les 96 heures. Pour l'administration d'acétylcystéine par sonde gastrique, on peut utiliser l'eau comme diluant. Les quantités relatives de la solution à 20 %

d'acétylcystéine et de diluant à utiliser selon le poids corporel du sujet son énumérées au Tableau 3.

TABLEAU 3 : GUIDE POSOLOGIQUE ET PRÉPARATION, DOSE DE PARVOLEX

Poids corporel (kg)	Grammes	mL de 20 %	mL de diluant	Total des mL de solution 5 %
DOSE DE DÉPART**				
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**				
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	29	60	80
40 – 50	3.5	18	52	70
30 – 40	3	15	45	60
20 – 30	2	18	30	40

**Si le patient pèse moins de 20 kg, habituellement des patients de moins de 6 ans, calculer la dose de solution d'acétylcystéine. Chaque mL de solution d'acétylcystéine 20 % contient 200 mg d'acétylcystéine. La dose de départ est de 140 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien est de 70 mg/kg. Trois (3) mL de diluant sont ajoutés à chaque mL de solution d'acétylcystéine à 20 %. Ne pas diminuer la proportion du diluant.

Une irritation gastro-intestinale accrue est associée à des concentrations trop élevées d'acétylcystéine.

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. Il faut éviter les diurétiques et la diurèse forcée. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne sont pas révélées utiles.

DOSAGE D'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.

Quelle que soit la dose d'acétaminophène ingérée, la production de métabolite toxique est plus importante en présence d'antécédents d'ingestion chronique d'alcool et/ou de traitement concomitant par des barbituriques. Interprétation des dosages d'acétaminophène: (Se rapporteur au nomogramme, Figure 1).

1. Les taux plasmatiques d'acétaminophène au-dessus du trait continu reliant 200 µg/mL à 4 heures à 50 µg/mL à 12 heures sont associés à la possibilité de toxicité hépatique à moins qu'un antidote ne soit administré.
2. Les taux plasmatiques au-dessus de la ligne pointillée, peuvent être associés à une toxicité hépatique minimale et le traitement par l'acétylcystéine est indiqué.
3. Si les taux plasmatiques se situent en-dessous de la ligne pointillée, le risque de toxicité hépatique est faible et le traitement par l'acétylcystéine peut être interrompu.

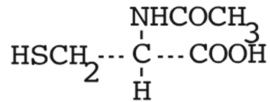
CLHP:

1. Blair, D.. and Rumack, B.H.: Clin. Chem. 23(4): 743-745 (April) 1977.
2. Howie, D.. Andriaensesens, P.I.. and Prescott, L.F.: Journ. Pharm. And Pharmacol. 29 (4) 235-237 (April) 1977. GLC
3. Prescott, L.F.. Journ. Pharm and Pharmacol. 23 (10) 804-808 (Oct.) 1971. Colourimetric.
4. Glynn, J.P. and Kendal, S.E.: The Lancet. 1:1147-1148. (17 May)1975.

DISPONIBILITÉ : Chaque mL de solution stérile contient 200 mg d'acétylcystéine, 0,5 mg/mL d'EDTA de disodium, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH. Sans agents de conservation. Fioles de verre laqué avec un bouchon de caoutchouc contenant 10 mL et 30 mL, en cabarets de 10.

CONSERVATION : Conserver à la température ambiante (15 - 30°C) si non entamée. Fiole unidose pour administration par voie intraveineuse. Jeter la partie inutilisée. Si le produit est déjà ouvert, ne pas utiliser pour administration i.v. Pour l'usage oral ou par inhalation, on peut conserver les portions inutilisées au réfrigérateur et les utiliser dans les 96 heures.

PHARMACOLOGIE : L'acétylcystéine est le dérivé N-acétyl de l'acide aminé d'origine naturelle, L-cystéine; une poudre blanche cristalline, faiblement odorante, dont le point de fusion est de 104 – 110 °C. Son poids moléculaire est de 163,2.



Lorsqu'on a administré de l'acétylcystéine par voie orale à des souris CF-1 à jeun une heure après une surdose d'acétaminophène (1500 mg/kg p.o.), on a observé les taux de survie suivants sur 7 jours : 0 mg/kg, 4/15; 300 mg/kg, 9/15; 600 mg/kg, 14/15; 1200 mg/kg, 15/15. Dans une autre étude, 1200 mg/kg d'acétylcystéine ont été administrés par voie orale à des souris CF-1, une heure après un surdosage (1200 mg/kg) d'acétaminophène. La SGPT médiane chez les souris non traitées a atteint 4026 u.i./L, alors que chez les souris traitées par l'acétylcystéine, la SGPT n'a atteint que 47 u.i./L.

L'acétylcystéine a été comparée à la cystéamine (doses orales de 1200 mg/kg et 200 mg/kg respectivement) à divers moments après un surdosage d'acétaminophène (1200 mg/kg). L'acétylcystéine a été plus efficace que la cystéamine par rapport au taux de survie et à l'efficacité en administration tardive. Lorsque l'acétylcystéine a été administré 4 ½ heures après la dose toxique d'acétaminophène, 12 souris sur 15 survécurent alors que dans le groupe traité par la cystéamine, une seule souris sur 15 a survécu. Cette protection de l'acétylcystéine est importante puisque les souris non protégées devinrent débiles après 1 ½ heures, manifestèrent une hausse de SGPT après 3 ½ heures et moururent 4 à 5 heures seulement après le surdosage d'acétaminophène. Lorsque l'acétylcystéine fut administrée au moment coïncidant avec l'attaque hépatique maximale, une faible protection fut notée. La méthionine a montré un mode d'action analogue alors que la cystéamine a semblé aggraver l'état général des animaux. L'acétylcystéine administrée par voie i.v. a produit le même effet protecteur que par voie orale.

TOXICOLOGIE : Une dose unique de 6 g par voie orale n'a provoqué qu'une hypoactivité passagère chez la souris. L'acétylcystéine a été administrée par voie intraveineuse à des patients sous aurothérapie à des doses environnant 120 mg/kg/jour (6 g en 24 heures) sans effets indésirables apparents.

Estimation du potentiel d'hépatotoxicité : Un nomogramme à la Figure 1 a été créé pour estimer la probabilité que les niveaux plasmatiques d'acétaminophène relatifs aux intervalles post-ingestion entraînent une hépatotoxicité.

Figure 1 - Concentration plasmatique ou sérique d'acétaminophène par rapport au temps à la suite d'une ingestion d'acétaminophène

