

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

ACETAZONE FORTE

Chlorzoxazone et acétaminophène, USP

Comprimés

250 mg / 300 mg

Myorésolutif et analgésique

**Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com**

**Date de rédaction :
18 janvier 2013**

N° de contrôle de la présentation : 160669

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

ACETAZONE FORTE

Chlorzoxazone et acétaminophène, USP

Myorésolutif et analgésique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les comprimés Acetazone Forte combinent l'effet myorésolutif de la chlorzoxazone avec celui de l'acétaminophène, un analgésique bien connu.

La chlorzoxazone est un agent à action centrale utilisé pour soulager les douleurs musculosquelettiques. Les données fournies par les expériences menées chez les animaux ainsi que par les études menées chez l'être humain indiquent que la chlorzoxazone agit principalement au niveau de la moelle épinière et des aires sous-corticales du cerveau, où elle inhibe les arcs réflexes multisynaptiques responsables de la production et du maintien des spasmes musculaires de diverses étiologies. Sur le plan clinique, cette inhibition entraîne une réduction des spasmes qui se solde par un soulagement de la douleur et une augmentation de la mobilité des muscles touchés. Chez l'homme, la chlorzoxazone peut être décelée dans le sang au cours des 30 premières minutes suivant l'administration orale, et sa concentration y culmine en à peu près 1 à 2 heures. Métabolisée rapidement, la chlorzoxazone est excrétée principalement sous forme glucuronoconjuguée dans l'urine, aussi au bout de 24 heures, moins de 1 % de la dose de chlorzoxazone s'y retrouve telle quelle.

L'acétaminophène procure un effet analgésique qui complète le soulagement produit par la relaxation musculaire. Après son administration par voie orale, l'acétaminophène est absorbé rapidement, si bien que les concentrations plasmatiques atteignent leur valeur maximale en 1 à 2 heures. Après 8 heures, le sang ne contient plus que d'infimes traces du composé. Seulement 4 % de la dose ingérée est excrétée telle quelle, tandis que 85 % se retrouvent dans l'urine sous forme glucuronoconjuguée. L'acétaminophène se distribue dans la plupart des tissus de l'organisme et est métabolisé principalement par le foie. Si l'urine ne contient qu'une faible fraction de médicament inchangé, la plupart des métabolites y sont en revanche excrétés en moins de 24 heures.

Le mode d'action de la chlorzoxazone n'a pas été établi avec certitude, mais il pourrait être lié aux propriétés sédatives de la molécule. En effet, la chlorzoxazone n'entraîne pas de relaxation directe des muscles tendus chez l'homme.

Après l'administration orale de l'association chlorzoxazone plus acétaminophène, les deux médicaments sont absorbés rapidement. Chez la majorité des sujets, les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont atteintes en 45 à 90 minutes.

La demi-vie d'élimination plasmatique de la chlorzoxazone est d'environ 1 heure, et celle de l'acétaminophène, de 1,5 à 3,5 heures.

Rapidement métabolisé, ce médicament est excrété en majeure partie dans l'urine, principalement sous forme de dérivés conjugués à l'acide glucuronique. En effet, au bout de 24 heures, moins de 1 % de la dose de chlorzoxazone et moins de 4 % de la dose d'acétaminophène sont excrétés sous forme de médicament inchangé dans l'urine. Les fèces ne contiennent quant à elles que des traces de médicament inchangé, excrété par voie biliaire.

INDICATIONS

Comme traitement d'appoint au repos, à la physiothérapie et aux autres mesures visant à soulager la gêne associée aux affections musculosquelettiques aiguës, par exemple aux spasmes et à la douleur musculaires associés aux foulures, aux entorses et aux autres blessures musculaires traumatiques. Également indiqué dans les cas de myalgie, d'arthrite, de dorsalgie, de céphalées de tension, de torticolis, de fibrosite, de spondylite et de syndromes radiculaire et discal cervicaux.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux composants de la préparation, insuffisance hépatique et porphyrie aiguë.

PRÉCAUTIONS

Comme dans le cas de tout autre analgésique en vente libre, le médecin qui traite un patient souffrant de néphropathie ou d'hépatopathie graves ou d'alcoolisme doit savoir si ce dernier prend de l'acétaminophène et, le cas échéant, il doit en superviser l'utilisation. Bien que rares soient les comptes rendus qui signalent cet événement, les alcooliques invétérés peuvent être davantage exposés au risque d'intoxication hépatique en cas de surdosage d'acétaminophène. En général, ces comptes rendus font état de cas d'alcoolisme chronique lourds et de quantités d'acétaminophène qui, le plus souvent, dépassent les doses recommandées ou sont substantiellement excessives. Le médecin doit avertir ses patients de prendre garde à ne pas dépasser la dose d'acétaminophène recommandée s'ils consomment de grandes quantités d'alcool de façon régulière.

Les patients doivent être avertis de consulter un médecin en cas de rougeur ou d'enflure dans une région douloureuse, d'absence de soulagement ou d'aggravation des symptômes, ou encore d'apparition de nouveaux symptômes, comme une fièvre élevée, une éruption cutanée, des démangeaisons ou des maux de tête persistants, car ceux-ci peuvent témoigner d'une affection exigeant des soins médicaux.

Le traitement de la douleur par l'acétaminophène ne doit pas durer plus de 5 jours, sauf sur avis contraire du médecin.

Grossesse et allaitement

Comme pour tout autre médicament, les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent doivent consulter un médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres produits qui contiennent de l'acétaminophène ou des salicylates, ni avec aucun autre analgésique ou antipyrétique.

Garder hors de la portée des enfants.

Employer avec prudence chez les patients qui ont des allergies connues ou qui ont des antécédents de réaction allergique aux médicaments. En cas de réaction de sensibilité telles qu'urticaire, rougeur ou démangeaisons cutanées, interrompre la prise du médicament.

Certains comptes rendus ont fait état de lésions hépatiques associées à l'emploi de produits contenant de la chlorzoxazone. Tout symptôme évocateur de dysfonction hépatique commande l'interruption du traitement.

Les comprimés Acetazone Forte doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave.

Risques professionnels

L'utilisation d'Acetazone Forte peut causer de la somnolence, aussi les patients qui emploient ce médicament doivent-ils être mis en garde contre le risque de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses s'ils deviennent somnolents ou que leurs capacités mentales ou physiques faiblissent pendant le traitement.

Interactions médicamenteuses

Les patients qui reçoivent des antipsychotiques, des anxiolytiques ou d'autres déprimeurs du SNC (alcool compris) en concomitance avec ce médicament peuvent présenter une dépression additive du SNC. Si l'on envisage l'administration d'un tel traitement combiné, on doit alors réduire la dose de l'un des agents ou des deux.

Éviter la consommation d'alcool pendant l'emploi de ce produit.

Grossesse

Ce produit ne doit être employé durant la grossesse que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Allaitement

Étant donné que leur innocuité n'a pas été établie chez les mères qui allaitent, la chlorzoxazone et l'acétaminophène ne sont pas recommandés durant l'allaitement. On ignore si la chlorzoxazone est excrétée dans le lait maternel. L'acétaminophène se retrouve dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques, il est peu probable qu'il ait un effet nocif sur le nourrisson.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ayant pas été établies chez les enfants, son emploi n'est pas recommandé chez ces patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'irritation gastro-intestinale classique observée avec l'AAS et les autres AINS ne survient pas avec l'acétaminophène. Les réactions de sensibilité sont rares, mais le cas échéant, elles peuvent se manifester sous forme d'éruptions cutanées ou d'urticaire. De rares cas de réactivité croisée ont été signalés chez des personnes sensibles à l'AAS. Si l'on soupçonne une sensibilité au médicament, il faut en interrompre l'administration.

Des cas occasionnels de hausse inattendue du RNI ont été signalés chez des patients sous anticoagulothérapie coumarinique ayant reçu en concomitance des doses habituelles d'acétaminophène. Le médecin qui administre une telle association doit être au courant de cette interaction potentielle et surveiller le RNI du patient qui la reçoit.

Appareil digestif

Les patients qui prennent ce médicament peuvent parfois ressentir des douleurs abdominales et une gêne gastro-intestinale. Il est possible que la chlorzoxazone ait été dans de rares cas associée à des hémorragies gastro-intestinales.

SNC

Certains patients peuvent présenter de la somnolence, des étourdissements, une sensation de tête légère, des malaises ou une stimulation excessive.

Effets allergiques

De rares cas de réaction de type allergique – éruptions cutanées, pétéchies ou ecchymoses – peuvent se produire durant le traitement. Les cas d'œdème de Quincke ou de réaction anaphylactique sont extrêmement rares.

Néphrotoxicité

Aucun signe n'indique que ce médicament risque de causer des lésions rénales. Par contre, en raison de la présence d'un métabolite phénolique de la chlorzoxazone, l'urine peut parfois changer de couleur. Ce phénomène n'a aucune portée clinique connue.

Hépatotoxicité

De rares cas de toxicité hépatocellulaire grave, dont certains mortels, ont été signalés chez des patients ayant reçu de la chlorzoxazone. De mécanisme inconnu, il semble que cette réaction soit idiosyncrasique et imprévisible. Du reste, on ignore quels sont les facteurs prédisposant à cette rare manifestation. Les patients doivent donc être avisés de signaler tout signe ou symptôme précoce d'hépatotoxicité, telle qu'une fièvre, une éruption cutanée, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, de la fatigue, une douleur dans le quadrant supérieur droit, des urines foncées ou un ictère. Tout patient qui présente l'un ou l'autre de ces signes et symptômes doit immédiatement cesser de prendre la chlorzoxazone et consulter un médecin. L'administration de la chlorzoxazone doit également être interrompue en cas de valeurs anormales des enzymes hépatiques (p. ex., ASAT, ALAT, phosphatase alcaline ou bilirubine).

Les effets secondaires suivants, observés au cours d'un essai clinique contrôlé comportant l'administration de doses multiples de chlorzoxazone à 500 mg, se sont produits soit chez $\geq 1\%$ des patients recevant le médicament, soit chez $< 1\%$ des patients, mais dans ce dernier cas, ils ont contraint le patient à quitter l'étude et ont été considérés comme possiblement, probablement ou indubitablement liés à la chlorzoxazone.

Organisme entier

Asthénie (2 %), douleur corporelle, œdème.

SNC

Anxiété, étourdissements (6 %), somnolence (9 %), céphalées (5 %), nervosité, paresthésie, vertige.

Appareil digestif

Douleur anormale, anorexie, diarrhée (2 %), dyspepsie (1 %), flatulence, méléna, nausées (3 %).

Peau

Prurit, éruptions, changement de couleur de la peau.

Appareil génito-urinaire

Polyurie.

Les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence $< 1\%$; leur relation avec la chlorzoxazone demeure incertaine : frissons, tachycardie, vasodilatation, pensées anormales, confusion, dépression, labilité émotionnelle, hypotonie, insomnie, constipation, xérostomie, soif, vomissements, augmentation de la toux, dyspnée, symptômes grippaux, rhinite, sudation, pollakiurie, ménorragie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Acétaminophène : Toxidrome typique : En cas de surdosage important, l'acétaminophène peut entraîner une hépatotoxicité potentiellement mortelle. Or comme il n'existe pas de tableau clinique précoce pathognomonique du surdosage – ce dont le médecin doit garder à l'esprit –, ce dernier doit conserver en permanence un haut degré de suspicion clinique.

Étant donné que l'acétaminophène est très facilement accessible, cet agent est souvent en cause dans les cas de surdosage simple ou mixte, aussi le médecin ne devrait-il pas hésiter à en rechercher la présence dans le sérum. La prise d'une dose unique risque d'entraîner une intoxication aiguë si le surdosage dépasse les 150 mg/kg. Les alcooliques chroniques, les personnes cachectiques et celles qui prennent des inducteurs pharmacologiques du CYP₄₅₀ hépatique peuvent être exposés à ce risque à partir de doses plus faibles.

De rares cas d'intoxication chronique ont été signalés chez des personnes ayant pris des doses d'acétaminophène supérieures à 150 mg/kg quotidiennement pendant plusieurs jours.

Antidote spécifique : La *N*-acétylcystéine (NAC), administrée par voie intraveineuse ou orale, est un antidote hautement efficace contre l'empoisonnement par l'acétaminophène. Elle est particulièrement efficace lorsqu'elle est administrée dans les 8 heures suivant un surdosage important, mais selon certains comptes rendus, son administration s'avère encore utile bien au-delà de cette période. Toutefois, pour retirer les pleins bienfaits de ses effets protecteurs, il est impératif de l'administrer le plus tôt possible au cours de l'intoxication aiguë.

Traitement général

En cas de surdosage possible d'acétaminophène, on doit immédiatement amorcer un traitement comprenant la décontamination des voies digestives, l'administration de soins de soutien appropriés, l'évaluation du nomogramme de Matthew-Rumack – sur lequel les concentrations sériques d'acétaminophène auront été portées en fonction de l'heure du surdosage –, l'administration, au besoin, de NAC en temps opportun et un suivi approprié. Les médecins qui ne sont pas familiers avec les lignes directrices actuelles du traitement du surdosage d'acétaminophène devraient sans tarder consulter un centre antipoison. Les numéros de téléphone des divers centres antipoison figurent dans l'annuaire téléphonique local.

Tout retard dans l'administration d'un traitement approprié risque de mettre en péril les chances de rétablissement complet du patient.

Chlorzoxazone : Toxidrome typique : Extrême faiblesse (muscles volontaires), dépression du SNC, respiration pénible.

Antidote spécifique : Aucun.

Traitement général

Stabiliser le patient (points ABC [voies respiratoires, respiration, circulation]), mettre en route un protocole approprié de décontamination gastrique, amorcer l'administration de soins de soutien,

s'enquérir auprès d'un centre antipoison des lignes directrices actuelles du traitement et voir à l'administration de soins de suivi appropriés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes (≥ 12 ans) : Administrer 2 comprimés 4 fois par jour. Il est dangereux d'administrer plus de 8 comprimés par jour.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Un comprimé non pelliculé biplan à bords biseautés de forme ronde et de couleur verte portant l'inscription « rph » d'un côté et une rainure unique de l'autre contient 250 mg de chlorzoxazone USP et 300 mg d'acétaminophène USP ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : acide stéarique, AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, amidon de maïs, amidon pré-gélinifié, benzoate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, docusate de sodium, povidone et stéarate de magnésium. Flacons de 100 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Conserver le flacon fermé hermétiquement. Garder à la température ambiante, à l'abri de la lumière.

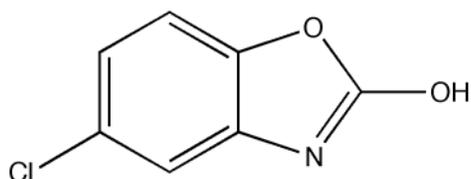
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

CHLORZOXAZONE

Dénomination systématique : 5-Chloro-2(3*H*)-benzoxazolone

Formule moléculaire : $C_7H_4ClNO_2$
C : 49,58 % ; H : 2,38 % ; Cl : 20,91 % ; N : 8,26 % ; O : 18,87 %

Formule développée :



Masse moléculaire : 169,58

Aspect : Cristaux (recristallisation dans l'acétone)

Solubilité : Modérément soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol. Entièrement soluble en solutions alcalines (hydroxydes et ammoniaque).

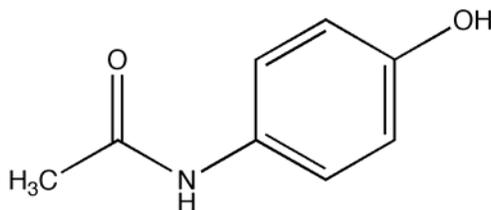
Point de fusion : 191 °C – 191,5 °C

ACÉTAMINOPHÈNE

Dénomination systématique : *N*-(4-Hydroxyphényl)acétamide

Formule moléculaire : $C_8H_9NO_2$
C : 63,56 % ; H : 6,00 % ; N : 9,27 % ; O : 21,17 %

Formule développée :



Masse moléculaire : 151,16

Aspect : Prismes monocliniques de grande taille (recristallisation dans l'eau)

Solubilité : Très légèrement soluble dans l'eau froide et nettement plus dans l'eau chaude. Soluble dans le méthanol, l'éthanol, le diméthylformamide, le 1,2-dichloroéthane, l'acétone et l'acétate d'éthyle. Légèrement soluble dans l'éther. Pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole, le pentane et le benzène.

Point de fusion : 169 °C – 170,5 °C