

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

^NTYLENOL[®] No. 1

caplets d'acétaminophène, de caféine et de phosphate de codéine
caplets d'acétaminophène (300 mg), de caféine (15 mg) et de phosphate de codéine (8 mg)

^NTYLENOL[®] avec codéine No. 2

comprimés d'acétaminophène, de caféine et de phosphate de codéine
comprimés d'acétaminophène (300 mg), de caféine (15 mg) et de phosphate de codéine (15 mg)

^NTYLENOL[®] avec codéine No. 3

comprimés d'acétaminophène, de caféine et de phosphate de codéine
comprimés d'acétaminophène (300 mg), de caféine (15 mg) et de phosphate de codéine (30 mg)

^NTYLENOL[®] avec codéine No. 4

comprimés d'acétaminophène (300 mg) et de phosphate de codéine (60 mg)
comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine, USP

Analgésique et antipyrétique

CE DOCUMENT N'EST PAS UNE MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Janssen Inc.
200 Whitehall Drive
Markham (Ontario)
L3R 0T5

Soins-santé grand public McNeil
Une division de Johnson & Johnson Inc.
88 McNabb St.
Markham (Ontario)
L3R 5L2

DATE DE RÉVISION :
6 août 2014

www.janssen.ca

Numéros de contrôle de la présentation : 174767, 174768, 175441, 175442

Marques de commerce utilisées sous licence.

©2014 Janssen Inc.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

^NTYLENOL[®] No. 1

caplets d'acétaminophène, de caféine et de phosphate de codéine

^NTYLENOL[®] avec codéine No. 2

^NTYLENOL[®] avec codéine No. 3

comprimés d'acétaminophène, de caféine et de phosphate de codéine

^NTYLENOL[®] avec codéine No. 4

comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine, USP

Analgésique et antipyrétique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acétaminophène avec phosphate de codéine TYLENOL[®] et l'acétaminophène avec caféine et phosphate de codéine TYLENOL[®] sont des agents analgésiques et antipyrétiques.

ACTION

L'acétaminophène avec phosphate de codéine TYLENOL[®] et l'acétaminophène avec caféine et phosphate de codéine TYLENOL[®] conjuguent les effets analgésiques centraux de la codéine aux effets analgésiques périphériques de l'acétaminophène. La caféine stimule le système nerveux central (SNC) à tous les niveaux, y compris le cortex cérébral. Elle agit de plus sur les reins pour promouvoir une légère diurèse, stimule le muscle cardiaque et inhibe les muscles lisses.

L'acétaminophène, le phosphate de codéine et la caféine s'absorbent bien par voie orale.

L'acétaminophène se distribue dans la plupart des tissus de l'organisme. Il est métabolisé principalement dans le foie. Une faible proportion seulement du médicament est excrétée inchangée dans l'urine, mais la plupart de ses métabolites se retrouvent dans l'urine en l'espace de 24 heures.

Administrée par voie orale, la codéine conserve au moins la moitié de son pouvoir analgésique. Un métabolisme réduit de premier passage hépatique rend compte du fait qu'elle est plus puissante par voie orale que la plupart des autres narcotiques de type morphinique. Après son absorption, la codéine est métabolisée dans le foie et ses métabolites sont excrétés dans l'urine. Environ 10 % de la dose de codéine est déméthylée en morphine, ce qui pourrait expliquer son action analgésique.

La caféine est absorbée de façon efficace à partir du tractus gastro-intestinal et atteint son pic plasmatique entre 15 et 120 minutes après l'ingestion. Elle est métabolisée presque entièrement par oxydation, déméthylation et acétylation, et n'est excrétée dans l'urine que dans une proportion d'environ 1 %. Ses principaux métabolites chez l'être humain sont l'acide méthylurique, la 1-méthylxanthine, la paraxanthine et la théobromine.

Pharmacocinétique

Après l'administration par voie orale de l'acétaminophène associé à la codéine, les deux médicaments sont absorbés rapidement et conduisent à un pic de concentration plasmatique en l'espace de 60 minutes. Les 600 mg d'acétaminophène contenus dans deux comprimés de TYLENOL[®] avec codéine No. 3 produisent en 40 minutes un pic de concentration plasmatique de 6,25 µg/ml, alors que les 60 mg de phosphate de codéine produisent en 60 minutes un pic de concentration plasmatique de 150 ng/ml.

Après son administration par voie orale, la caféine s'absorbe rapidement et produit un pic de concentration plasmatique en l'espace de 15 à 120 minutes. Pour une dose de 100 mg de caféine par voie orale, des pics de concentration plasmatique de 1,5 à 1,8 µg/ml sont atteints en 60 minutes.

La demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) de l'acétaminophène varie de 1,5 à 3,5 heures, celle de la codéine varie de 1,5 à 4 heures et celle de la caféine varie de 2,5 à 4,5 heures. Leur métabolisme est rapide et les principaux métabolites sont éliminés dans l'urine sous forme glycuconjuguée. Moins de 1 % d'une dose de codéine ou de caféine et moins de 4 % d'une dose d'acétaminophène sont excrétés inchangés dans l'urine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TYLENOL[®] avec codéine No. 1, No. 2 et No. 3

Les comprimés et les caplets d'acétaminophène avec phosphate de codéine et caféine TYLENOL[®] sont indiqués pour le soulagement de la douleur légère à modérée associée à des causes telles que céphalée, odontalgie, myalgie et dysménorrhée ou consécutive à un trauma ou à une intervention chirurgicale. L'acétaminophène avec phosphate de codéine et caféine TYLENOL[®] peut aussi soulager efficacement la douleur associée à diverses formes d'arthropathie, mais n'est pas indiqué comme traitement principal pour la polyarthrite rhumatoïde ou des affections inflammatoires semblables.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4

Les comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine TYLENOL[®] sont indiqués pour le soulagement de la douleur modérée à intense chez l'adulte seulement.

Pédiatrie

En raison de préoccupations quant à l'innocuité, l'utilisation de la codéine, y compris TYLENOL[®] avec codéine No. 1, No. 2, No. 3 et No. 4, n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 12 ans, et ce, peu importe le contexte clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

TYLENOL[®] avec codéine No. 2, No. 3 et No. 4 ne doivent pas être administrés :

- aux patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex. une appendicite ou une pancréatite aiguë);
- aux patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. obstruction intestinale, sténose) ou toute maladie ou affection qui nuit au transit intestinal (p. ex. iléus de tout type);
- aux patients atteints d'asthme aigu ou d'une autre affection obstruant les voies respiratoires ou à ceux qui sont en état de mal asthmatique;
- aux patients en dépression respiratoire aiguë, ayant des taux sanguins élevés en dioxyde de carbone ou présentant un cœur pulmonaire;
- aux patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs;
- aux patients présentant une dépression grave du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, ou un traumatisme crânien;
- aux femmes qui allaitent ou aux femmes enceintes, pendant le travail et l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**);
- aux enfants âgés de moins de 12 ans.

TYLENOL[®] avec codéine No. 1, No. 2 et No. 3 (acétaminophène, caféine et phosphate de codéine) ne doivent pas être administrés aux patients qui ont déjà manifesté une hypersensibilité à la caféine, à l'acétaminophène, à la codéine ou à d'autres opioïdes.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà manifesté une hypersensibilité à l'acétaminophène, à la codéine ou à d'autres opioïdes.

Les produits contenant de la codéine sont contre-indiqués chez les enfants (moins de 18 ans) pour soulager les douleurs postopératoires à la suite d'une amygdalectomie et/ou d'une adénoïdectomie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme pour tout analgésique disponible en vente libre, le médecin doit bien connaître les effets de l'acétaminophène et demeurer vigilant lorsque des patients atteints d'une maladie rénale grave ou hépatique grave utilisent ce médicament.

Les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 2, 3 et 4 sont contre-indiqués chez les patients présentant un alcoolisme aigu, puisqu'un risque accru d'hépatotoxicité peut se présenter en cas d'utilisation excessive d'acétaminophène par les personnes qui surconsomment de l'alcool de manière chronique, bien que ce type d'événement soit rarement signalé. Les rapports ont souvent impliqué des personnes atteintes d'alcoolisme chronique grave ayant pris le plus souvent des

doses d'acétaminophène supérieures à la dose recommandée, voire même une importante surdose.

On recommandera aux patients de consulter un médecin si une zone douloureuse devient rouge ou enflée, si leurs symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas ou si de nouveaux symptômes, tels qu'une forte fièvre, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une respiration sifflante ou une céphalée persistante apparaissent, ceux-ci pouvant être les signes d'un état nécessitant des soins médicaux.

Il n'est pas recommandé de prendre de l'acétaminophène, sauf sur l'avis du médecin, durant plus de 5 jours pour combattre la douleur ou plus de 3 jours pour abaisser la fièvre. Ne pas prendre de manière continue sans un suivi médical. Il faut conseiller aux patients de communiquer avec un médecin lorsque la douleur ou la fièvre persiste ou s'aggrave ou lorsque de nouveaux symptômes apparaissent.

On conseillera aux patients de ne pas utiliser ce médicament en même temps que d'autres produits qui contiennent de l'acétaminophène.

On recommandera aux patients de consulter un médecin avant de prendre de l'acétaminophène s'ils prennent des tranquillisants, des sédatifs, des antihistaminiques sédatifs ou d'autres déprimeurs, des produits de santé naturels, des médicaments sur ordonnance, des salicylates ou tout autre analgésique ou antipyrétique ou anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Les crises convulsives pouvant être exacerbées ou induites par les opioïdes, il faut utiliser l'acétaminophène avec prudence chez les patients susceptibles aux crises convulsives.

La codéine crée une accoutumance et présente un potentiel d'abus. Par conséquent, l'utilisation prolongée de ce produit n'est pas recommandée.

Les comprimés TYLENOL[®] avec codéine (acétaminophène et phosphate de codéine) doivent être prescrits avec prudence chez certains patients présentant des risques particuliers comme les personnes âgées ou présentant une incapacité, ainsi que dans les cas de dysfonction rénale ou hépatique grave, de traumatisme crânien, de pression intracrânienne élevée, d'affection abdominale aiguë, d'hypothyroïdie, de rétrécissement de l'urètre, de maladie d'Addison ou d'hypertrophie de la prostate.

L'administration du produit contenant de la codéine doit être interrompue dès les tout premiers signes de toxicité et des soins médicaux doivent être obtenus le plus rapidement possible.

Traumatisme crânien et pression intracrânienne accrue

En cas de traumatisme crânien ou d'autres lésions intracrâniennes, les effets déprimeurs respiratoires de la codéine et d'autres opioïdes peuvent être nettement plus marqués, tout comme leur capacité à augmenter la pression du liquide céphalorachidien. Les opioïdes ont également

d'autres effets dépresseurs sur le SNC, tels que la somnolence, qui peuvent masquer davantage l'évolution de l'état clinique des patients présentant un traumatisme crânien.

La codéine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un risque d'effets cumulatifs sur le SNC (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), par exemple les personnes atteintes de troubles convulsifs ou de traumatisme crânien et en cas de pression intracrânienne élevée.

Métaboliseurs ultrarapides de la codéine

Certaines personnes peuvent métaboliser la codéine de manière ultrarapide à cause du génotype CYP2D6*2x2. Ces personnes transforment la codéine en son métabolite actif, la morphine, de manière plus rapide et plus complète que d'autres personnes. Cette conversion rapide a comme résultat des taux de morphine sérique plus élevés que prévus. Même à des schémas posologiques recommandés, les métaboliseurs ultrarapides sont sujets à une dépression respiratoire qui peut menacer le pronostic vital ou être mortelle, ou peuvent présenter des symptômes de surdosage, tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle.

La prévalence de ce phénotype CYP2D6 est très variable et a été estimée de 0,5 à 1 % chez les Chinois et les Japonais, de 0,5 à 1 % chez les Hispano-Américains, de 1 à 10 % chez les Caucasiens, de 3 % chez les Afro-Américains, et de 16 à 28 % chez les Nord-Africains, les Éthiopiens et les Arabes. Il n'y a pas de données pour d'autres groupes ethniques.

Lorsqu'on prescrit un médicament contenant de la codéine, on doit choisir la dose efficace la plus faible sur la plus courte durée et informer le patient de ces risques et des signes de surdosage morphinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allaitement**).

Des cas de dépression respiratoire et de décès sont survenus chez des enfants qui recevaient de la codéine en période postopératoire à la suite d'une amygdalectomie et/ou d'une adénoïdectomie et chez qui on a constaté un métabolisme ultrarapide de la codéine (c'est-à-dire la présence de multiples copies du gène codant pour les isoenzymes du cytochrome P450 2D6 ou des concentrations élevées de morphine). Des décès sont aussi survenus chez des nourrissons allaités qui étaient exposés à des concentrations élevées de morphine dans le lait maternel, car la mère métabolisait la codéine de manière ultrarapide (voir **Populations particulières, Allaitement**). Les enfants atteints d'apnée obstructive du sommeil qui reçoivent de la codéine comme traitement contre la douleur après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie peuvent s'avérer particulièrement sensibles aux effets dépresseurs respiratoires de la codéine rapidement métabolisée en morphine. Les produits contenant de la codéine sont donc contre-indiqués pour soulager la douleur postopératoire chez tous les enfants soumis à une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Respiratoire

L'utilisation de la codéine, notamment celle des comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 2, No. 3 et No. 4, n'est pas recommandée chez les patients dont la fonction respiratoire pourrait être diminuée, y compris chez les personnes atteintes de troubles neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires graves, d'infections pulmonaires, chez les polytraumatisés ou chez les patients ayant subi d'importantes interventions chirurgicales.

La codéine produit une dépression respiratoire liée à la dose. En période postopératoire, la prudence est de mise lors de l'utilisation d'acétaminophène avec de la codéine chez des patients atteints d'une affection pulmonaire, d'essoufflement ou lors de toute dépression de la fonction ventilatoire.

Il faut recommander aux patients ayant des difficultés respiratoires, de l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires chroniques de consulter un médecin avant de prendre de l'acétaminophène.

Gastro-intestinal

La codéine ou d'autres opioïdes peuvent masquer les signes qui permettent de déterminer le diagnostic ou l'évolution de l'état clinique des patients présentant des affections abdominales aiguës.

De ce fait, la codéine ne doit jamais être utilisée chez les patients atteints de troubles intestinaux obstructifs ni chez les patients présentant un risque d'iléus paralytique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Hépatique

L'administration de doses d'acétaminophène plus élevées que les doses recommandées comporte un risque d'atteinte hépatique, y compris un risque d'hépatotoxicité grave et de décès. La dose quotidienne maximale d'acétaminophène englobe toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (solution/gouttes orales, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.). Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée d'acétaminophène (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin et de ne pas attendre la survenue de symptômes en cas de surdose soupçonnée d'acétaminophène (voir **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**).

Mise en garde quant au surdosage

La prise d'une dose supérieure à la dose recommandée (surdosage) peut causer des lésions hépatiques. En cas de surdosage, obtenez immédiatement des soins médicaux. Même en l'absence de tout signe ou symptôme, l'administration de soins médicaux rapides est vitale chez les adultes comme chez les enfants.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions cutanées graves

Dans de rares cas, l'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves pouvant être fatales. Parmi ces dernières, on compte la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Il est important de reconnaître les premiers symptômes de ces réactions qui peuvent survenir sans aucun prodrome et se manifester par une réaction cutanée grave et de réagir promptement. Il faut expliquer aux patients les signes d'une réaction cutanée grave. L'utilisation du médicament doit être cessée dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Risques professionnels

La codéine peut réduire les aptitudes physiques et mentales requises pour accomplir des tâches potentiellement dangereuses. Les patients qui prennent ce produit devraient être mis en garde sur le danger de conduire une voiture ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses s'ils présentent une somnolence ou une réduction des aptitudes physiques et mentales.

Le patient doit bien comprendre les limites qu'il ne doit pas dépasser pour chaque dose et pour chaque période de 24 heures, de même que l'intervalle de temps qu'il doit respecter entre deux prises consécutives. Comme les autres substances à base de narcotiques, ce médicament est assujéti à la Loi réglementant certaines drogues et autres substances.

Carcinogène, mutagène, diminution de la fertilité

Aucune étude adéquate n'a été menée chez les animaux pour savoir si l'acétaminophène ou la codéine présente un potentiel carcinogène ou mutagène. Aucune étude adéquate n'a non plus été menée chez les animaux pour déterminer si l'acétaminophène possède le potentiel d'altérer la fertilité.

En utilisant le test d'Ames (activation microsomale) sur *Salmonella*, le test de Basc sur les gamètes de drosophile et le test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris, on n'a mis en évidence aucun potentiel mutagène pour l'acétaminophène et la codéine.

Abus de médicaments et dépendance

La codéine peut entraîner une pharmacodépendance et, de ce fait, elle est associée à un risque d'abus. La tolérance ainsi que la dépendance physique et psychologique peuvent survenir avec l'administration répétée d'acétaminophène avec phosphate de codéine TYLENOL[®] et d'acétaminophène avec caféine et phosphate de codéine TYLENOL[®]. Ces médicaments doivent être prescrits et administrés avec la prudence qu'on observe lors de l'administration par voie orale d'autres médicaments contenant des opioïdes. L'utilisation prolongée de ces produits n'est pas recommandée.

Populations particulières

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur l'association de codéine et d'acétaminophène n'a été menée chez les femmes enceintes.

L'acétaminophène avec phosphate de codéine TYLENOL[®] et l'acétaminophène avec caféine et phosphate de codéine TYLENOL[®] ne doivent être administrés à des femmes enceintes que lorsque les bienfaits thérapeutiques pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Effets tératogènes :

Codéine : Une étude menée sur des rates et des lapines n'a signalé aucun effet tératogène de la codéine administrée à des doses qui variaient de 5 à 120 mg/kg durant l'organogénèse. Chez la rate, des doses aussi élevées que 120 mg/kg, toxiques pour l'animal adulte, ont entraîné une augmentation de la résorption embryonnaire au moment de l'implantation. Selon une autre étude, une dose unique de 100 mg/kg de codéine, administrée à des souris gravides, a entraîné un retard de l'ossification chez la progéniture.

Effets non tératogènes :

Des signes de dépendance et de sevrage ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait consommé régulièrement des opiacés pendant la grossesse. Ces signes, qui apparaissent généralement au cours des premiers jours qui suivent la naissance, comprennent l'irritabilité, les pleurs excessifs, les tremblements, les réflexes exagérés, la fièvre, les vomissements et la diarrhée.

Allaitement

L'acétaminophène est excrété dans le lait maternel en petites quantités, mais on ne connaît pas la portée clinique de ses effets sur le nourrisson.

La codéine est sécrétée dans le lait maternel. Chez les femmes avec un métabolisme normal de la codéine (activité de CYP2D6 normale), la quantité de codéine sécrétée dans le lait maternel est faible et dose-dépendante. Malgré l'utilisation courante de produits à base de codéine pour la prise en charge des douleurs du post-partum, les rapports d'effets indésirables chez le nourrisson sont rares. Toutefois, **certaines femmes métabolisent la codéine de façon ultrarapide. Ces femmes atteignent des taux sériques de morphine, le métabolite actif de la codéine, plus élevés que prévus, entraînant ainsi des taux de morphine dans le lait maternel plus élevés que prévus, et des taux élevés de morphine sérique chez les nourrissons qui peuvent présenter un danger potentiel. Par conséquent, l'utilisation de la codéine chez la mère qui allaite a le potentiel d'entraîner des réactions indésirables graves chez le nourrisson, incluant son décès.**

La prévalence de ce phénotype CYP2D6 est très variable. Elle a été estimée de 0,5 à 1 % chez les Chinois et les Japonais, de 0,5 à 1 % chez les Hispano-Américains, de 1 à 10 % chez les Caucasiens, de 3 % chez les Afro-Américains, et de 16 à 28 % chez les Nord-Africains, les Éthiopiens et les Arabes. Il n'y a pas de données disponibles pour d'autres groupes ethniques.

On doit informer les mères qui utilisent de la codéine des circonstances dans lesquelles elles doivent faire appel à des soins médicaux immédiats et de la manière d'identifier les signes et les symptômes d'une toxicité néonatale, tels que somnolence ou sédation, difficulté à allaiter, difficultés respiratoires ou hypotonie chez leur bébé. Les mères au métabolisme ultrarapide qui allaitent, peuvent elles-mêmes présenter des symptômes de surdosage, tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle. Les prescripteurs doivent surveiller les couples mère-enfant de près et informer les pédiatres traitants de l'utilisation de la codéine pendant l'allaitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métaboliseurs ultrarapides de la codéine**).

La caféine passe dans le lait maternel.

Travail et accouchement :

Codéine

Les analgésiques opioïdes traversent la barrière du placenta. Les nouveau-nés ayant été exposés à la codéine *in utero* peuvent manifester un syndrome de sevrage (syndrome d'abstinence néonatale) après l'accouchement. Des cas d'infarctus cérébral ont été signalés dans de telles situations.

La possibilité que le nouveau-né souffre de dépression respiratoire s'accroît avec l'importance de la dose administrée et l'imminence de l'accouchement.

Acétaminophène

Lorsqu'il est administré à la mère selon la posologie indiquée, l'acétaminophène traverse le placenta et migre dans la circulation fœtale en aussi peu que 30 minutes après l'ingestion et est métabolisé efficacement par conjugaison fœtale avec le sulfate.

Pédiatrie :

Les caplets et les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 1, No. 2, No. 3 et No. 4 contiennent de la codéine et ne doivent pas être administrés à des enfants de moins de 12 ans.

Tests de laboratoire

Chez les patients présentant une maladie rénale ou hépatique grave, les effets thérapeutiques doivent être surveillés au moyen de tests réguliers de la fonction hépatique et/ou rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment observés comprennent la somnolence, une sensation de tête légère, des étourdissements, la sédation, l'essoufflement, la nausée et les vomissements. Ces effets semblent plus marqués chez les patients ambulatoires que chez ceux qui sont alités et certains de ces effets peuvent s'estomper lorsque le patient s'allonge. Parmi les autres effets indésirables, on peut citer des réactions allergiques, l'euphorie, la dysphorie, la constipation, les douleurs abdominales, le prurit, l'éruption cutanée, la thrombocytopénie et l'agranulocytose. La fréquence et la gravité des troubles gastro-intestinaux sont moins prononcées que celles des troubles qui accompagnent l'administration des salicylates.

L'irritation gastro-intestinale qui accompagne généralement la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'AAS n'est pas associée à l'acétaminophène. Les réactions de sensibilité sont rares et se présentent, entre autres, sous forme d'éruptions cutanées ou d'urticaire. On a rarement observé une réaction croisée chez les personnes sensibles à l'AAS. Si l'on soupçonne une sensibilité particulière, il faut cesser l'administration du médicament.

Une hausse inattendue du RIN (rapport international normalisé) a parfois été signalée chez des patients qui prennent de manière concomitante des anticoagulants de type coumarinique et des doses régulières d'acétaminophène. Le médecin doit être au fait de cette interaction potentielle et surveiller attentivement le RIN des patients chez qui il instaure ce traitement (voir **MISES EN**

GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

À dose élevée, la codéine présente, pour la plupart, les mêmes désavantages que la morphine, y compris la dépression respiratoire.

Une dose élevée de caféine conduit à la stimulation excessive des centres supérieurs du SNC. Les événements indésirables relatifs au SNC peuvent comprendre : insomnie, agitation, nervosité et délire léger. Les événements indésirables gastro-intestinaux causés par la caféine peuvent comprendre : nausées, vomissements et irritation gastrique. Bien que l'administration chronique de la caféine ait été associée à des ulcères gastriques chez l'animal, aucun rapport causal n'a été établi chez l'être humain jusqu'à maintenant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dépresseurs du système nerveux central : L'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC (p. ex. les barbituriques, l'hydrate de chloral, les benzodiazépines, les phénothiazines, l'alcool et les relaxants musculaires à action centrale) peut entraîner des effets dépresseurs cumulatifs sur le SNC.

Analgésiques opioïdes : L'utilisation concomitante d'autres agonistes des récepteurs opioïdes pourrait entraîner des effets dépresseurs cumulatifs sur le SNC, une dépression respiratoire et avoir des effets hypotensifs.

Inhibiteurs du CYP2D6 : L'effet analgésique de la codéine dépendrait de son O-déméthylation, catalysée par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450, qui engendre la formation de la morphine, c'est-à-dire de son métabolite actif, bien qu'on ait cité d'autres mécanismes. Une interaction avec la quinidine, la méthadone et la paroxétine (inhibiteurs du CYP2D6) qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de morphine a été décrite. Cette diminution aurait le potentiel de réduire l'effet analgésique de la codéine.

Coumariniques : On a parfois observé une hausse inattendue du RIN (rapport international normalisé) chez des patients qui prenaient de manière concomitante des anticoagulants coumariniques et des doses régulières d'acétaminophène. Le médecin devrait être au fait de cette interaction potentielle et surveiller attentivement le RIN des patients chez qui il instaure ce traitement. De nombreux facteurs, y compris le régime alimentaire, les médicaments et les conditions environnementales et physiques peuvent modifier la façon dont un patient répond à l'anticoagulothérapie. Il existe plusieurs rapports qui laissent entendre que l'acétaminophène pourrait causer une hyperprothrombinémie (élévation du RIN ou du temps de prothrombine) lorsqu'il est administré en association avec des produits dérivés de la coumarine. Dans le cadre d'autres essais, on n'a signalé aucun changement dans le temps de prothrombine. Bien que les changements rapportés aient été habituellement d'une signification clinique restreinte, on devrait procéder à une évaluation périodique du temps de prothrombine lorsque ces agents sont administrés concomitamment.

Il est important de surveiller la réponse du patient à l'anticoagulothérapie en faisant des

déterminations supplémentaires du RIN ou du temps de prothrombine dans la période qui suit immédiatement son congé de l'hôpital ou lors de l'instauration, de l'arrêt ou de la prise régulière d'autres médicaments.

Interactions médicaments/tests de laboratoire

La codéine peut augmenter les taux d'amylase sérique.

L'acétaminophène peut entraîner des faux positifs lors de tests concernant l'acide 5-hydroxy-indole-acétique urinaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage accidentel : Contactez immédiatement un médecin ou un centre antipoison, même en l'absence de signes ou symptômes tels qu'une transpiration abondante, des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac et une perte d'appétit.

Acétaminophène :

Chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans ou plus), une hépatotoxicité peut survenir après l'ingestion de 7,5 à 10 grammes ou plus sur une période de 8 heures ou moins. Les cas de décès sont peu fréquents (moins de 3 à 4 % des cas non traités) et ont été rarement signalés dans des cas de surdoses de moins de 15 grammes. Chez les enfants (âgés de moins de 12 ans), un surdosage aigu de moins de 150 mg/kg n'a pas été associé à une hépatotoxicité. Des symptômes précurseurs se manifestant après un surdosage potentiellement hépatotoxique peuvent comprendre : de l'anorexie, des nausées, des vomissements, une diaphorèse, une pâleur et un malaise général. Des études cliniques et de laboratoire ont mis en évidence une hépatotoxicité susceptible de n'apparaître que 48 à 72 heures après l'ingestion.

Chez les jeunes enfants, les cas de toxicité grave ou fatale se sont révélés extrêmement rares après un surdosage aigu d'acétaminophène, probablement en raison des différences dans la manière dont ces patients métabolisent le médicament.

Les événements cliniques ci-dessous ont été associés à une surdose d'acétaminophène. Du point de vue d'un surdosage, ils sont considérés comme prévisibles et comprennent des décès dus à une insuffisance hépatique fulminante ou à ses séquelles.

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament observés dans les cas de surdosage d'acétaminophène

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie

Affections gastro-intestinales

Vomissements, nausées, gêne abdominale

Affections hépatobiliaires

Nécrose hépatique, insuffisance hépatique aiguë, ictère, hépatomégalie, sensibilité du foie au toucher

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Pâleur, hyperhidrose, malaise

Investigations

Augmentation de la bilirubine sanguine, élévation du taux des enzymes hépatiques, augmentation du rapport international normalisé, augmentation du temps de Quick, augmentation du taux de phosphate sanguin, augmentation du taux de lactate sanguin

Les événements cliniques ci-dessous constituent des séquelles d'une insuffisance hépatique aiguë et peuvent être mortels. Si ces événements surviennent en cas d'insuffisance hépatique aiguë associée à un surdosage d'acétaminophène (adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans : > 7,5 g en 8 heures; enfants âgés de moins de 12 ans : > 150 mg/kg en 8 heures), ils sont considérés comme prévus.

Tableau 2 : Séquelles prévues d'une insuffisance hépatique aiguë associée à un surdosage d'acétaminophène

Infections et infestations

Septicémie, infection fongique, infection bactérienne

Affections hématologiques et du système lymphatique

Coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie, thrombocytopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie, hypophosphatémie, acidose métabolique, acidose lactique

Affections du système nerveux

Coma (par suite d'un surdosage massif d'acétaminophène ou d'un surdosage causé par la prise de plusieurs médicaments), encéphalopathie, œdème cérébral

Affections cardiaques

Cardiomyopathie

Affections vasculaires

Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Insuffisance respiratoire

Affections gastro-intestinales

Pancréatite, hémorragie gastro-intestinale

Affections du rein et des voies urinaires

Insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Défaillance multiviscérale

Syndrome toxique typique : Un surdosage important d'acétaminophène peut entraîner une hépatotoxicité potentiellement fatale. Le praticien doit garder à l'esprit qu'aucun symptôme précoce n'est pathognomonique d'un surdosage. Il faudra par conséquent toujours procéder avec une grande mesure de suspicion sur le plan clinique.

Du fait de sa grande disponibilité, l'acétaminophène fait souvent l'objet d'un surdosage, seul ou combiné à d'autres médicaments. Au moindre doute, le praticien devrait faire des tests pour dépister sa présence dans le sang. On peut prévoir une toxicité aiguë, à la suite d'une surdose unique d'acétaminophène, lorsque la dose dépasse 150 mg/kg. Les alcooliques chroniques, les personnes cachectiques et celles qui prennent des inducteurs du système enzymatique

microsomal du cytochrome P₄₅₀ hépatique peuvent être à risque sous des doses plus faibles. On a observé rarement une intoxication chronique chez des personnes qui ont consommé plus de 150 mg/kg d'acétaminophène par jour durant plusieurs jours.

Antidote spécifique : La N-acétylcystéine (NAC), administrée par voie intraveineuse ou orale, constitue un antidote très efficace contre l'empoisonnement par l'acétaminophène. Son efficacité est maximale lorsqu'on l'administre dans les 8 heures suivant un surdosage important, mais on a signalé des résultats bénéfiques même lorsque le traitement est amorcé longtemps après cette limite. Il est toutefois impératif d'administrer l'antidote le plus tôt possible après une intoxication aiguë afin de bénéficier pleinement de ses effets protecteurs.

Prise en charge générale : Lorsqu'on soupçonne un surdosage d'acétaminophène, il faut amorcer sans tarder le traitement qui consiste à décontaminer le tractus digestif, assurer des soins de soutien, évaluer soigneusement l'évolution de la concentration sérique d'acétaminophène aux intervalles appropriés en fonction du nomogramme de Matthew-Rumack, administrer en temps indiqués de la NAC en quantité suffisante, puis assurer un traitement de suivi approprié. Le médecin qui n'est pas familier avec les méthodes actuelles de traitement d'un surdosage d'acétaminophène devrait consulter sans tarder un centre antipoison. Tout retard à amorcer le traitement approprié risque de compromettre les chances de guérison complète du patient.

Codéine :

Les risques associés à un surdosage de codéine comprennent l'asthénie, l'arrêt cardiorespiratoire, l'œdème cérébral, le coma, l'état confusionnel, les convulsions, la pharmacodépendance, la fatigue, l'hypotension, l'hypoxie, l'iléus, le myosis, l'insuffisance rénale, la dépression et l'insuffisance respiratoires, la stupeur, les vomissements et le syndrome de sevrage.

Syndrome toxique typique : Celui des narcotiques opiacés.

Antidote spécifique : chlorhydrate de naloxone.

Prise en charge générale : Stabiliser le patient de la manière habituelle (voie aérienne, respiration, circulation), entreprendre la décontamination du tractus digestif de la manière appropriée, amorcer des soins de soutien, administrer l'antidote selon les besoins (voir la monographie de produit fournie par le fabricant), consulter le centre antipoison régional sur la prise en charge continue, puis prendre des dispositions pour un suivi approprié.

Caféine :

Syndrome toxique typique : Celui de la xanthine (tableau clinique de la théophylline), excitation du SNC, irritabilité des muscles striés.

Antidote spécifique : Aucun.

Prise en charge générale : Stabiliser le patient de la manière habituelle (voie aérienne, respiration, circulation), entreprendre la décontamination du tractus digestif de la manière appropriée, amorcer des soins de soutien, consulter le centre antipoison régional sur la prise en charge continue, puis prendre des dispositions pour un suivi approprié.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

TYLENOL[®] avec codéine No. 1, No. 2, No. 3 et No. 4 ne doivent pas être administrés à des enfants de moins de 12 ans.

La codéine, que contient TYLENOL[®] avec codéine No. 2, No. 3 et No. 4, doit être prescrite à la dose efficace la plus faible et pour la période de temps la plus courte possible. La posologie doit tenir compte des besoins, toutes les 4 à 6 heures, et ne doit pas suivre un schéma préétabli.

Ne pas administrer avec d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène.

Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée de TYLENOL[®]. Un surdosage d'acétaminophène peut entraîner **une atteinte hépatique grave ou potentiellement fatale** (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

On réglera la posologie selon l'intensité de la douleur et la réponse du patient. On doit toutefois se rappeler qu'une tolérance à la codéine peut résulter de son emploi continu et que l'incidence des effets indésirables est liée à la dose. Chez l'adulte, des doses de codéine de plus de 60 mg ne procurent pas un soulagement commensurable. Elles ne font que prolonger l'analgésie et sont associées à une augmentation appréciable de l'incidence des effets indésirables.

Les comprimés et les caplets d'acétaminophène avec caféine et phosphate de codéine TYLENOL[®] ainsi que les comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine TYLENOL[®] s'administrent par voie orale.

Posologie

Caplets TYLENOL[®] No. 1 :

Adultes (≥ 12 ans) :

Prendre 1 caplet toutes les 4 à 6 heures, ne pas dépasser 12 caplets par période de 24 heures. Si 1 caplet ne soulage pas la douleur, prendre 2 caplets lors de la prochaine dose.

Comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 2 et No. 3 :

Adultes (≥ 12 ans) :

Prendre 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures au besoin; ne pas dépasser 12 comprimés par période de 24 heures. Si 1 comprimé ne soulage pas la douleur, prendre 2 comprimés lors de la prochaine dose.

Comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 :

Adultes (≥ 12 ans) :

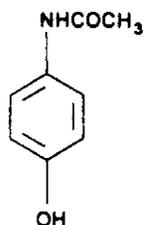
Prendre 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures au besoin; ne pas dépasser 6 comprimés par période de 24 heures.

Selon les directives posologiques, l'ordonnance devrait préciser le nombre de comprimés par dose ainsi que le nombre de comprimés à ne pas dépasser par période de 24 heures.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Les composants des formes posologiques de TYLENOL[®] contenant de l'acétaminophène et du phosphate de codéine ont les formules développées suivantes :

Acétaminophène

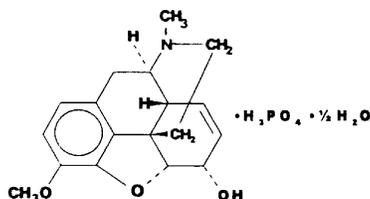


Nom chimique : N-(4-hydroxyphényl) acétamide

Formule moléculaire : C₈H₉NO₂

Poids moléculaire : 151,2

Phosphate de codéine



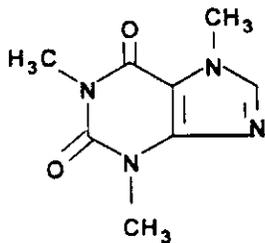
Nom chimique : hémihydrate (sel) de 7,8-didéhydro-4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6 α -ol-phosphate(1:1)

Formule moléculaire : C₁₈H₂₁NO₃•H₃PO₄•½H₂O

Poids moléculaire : 406,4

Les formes posologiques orales de TYLENOL[®] contenant de l'acétaminophène, de la caféine et du phosphate de codéine ont le composant additionnel suivant :

Caféine



Nom chimique : 3,7-dihydro-1,3,7-triméthyl-1*H*-purine-2,6-dione

Formule moléculaire : C₈H₁₀N₄O₂

Poids moléculaire : 194,2

État physique :

- Acétaminophène - poudre blanche cristalline
- Phosphate de codéine - poudre blanche cristalline
- Caféine - cristaux inodores blanc soyeux

Solubilité :

- Acétaminophène - 1 g/20 ml dans l'eau bouillante; 1 g/10 ml dans l'alcool

Phosphate de codéine -	4 g/ml dans l'eau; 30 mg/10 ml dans l'alcool
Caféine -	1 g/46 ml dans l'eau; 1 g/1,5 ml dans l'eau bouillante; 1 g/66 ml dans l'alcool; 1 g/50 ml dans l'acétone

Stabilité générale du produit :

Température -	stable
Humidité -	éviter l'excès d'humidité
Lumière -	sensible, conserver à l'abri de la lumière

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les caplets No. 1 entre 15 et 30 °C.

Conserver les comprimés No. 2, No. 3, No. 4 entre 15 et 30 °C à l'abri de la lumière.

Tenir le flacon bien fermé.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Caplets TYLENOL® No. 1 :

Chaque comprimé dur, blanc, en forme de capsule, portant en inscription sur une face un logo en forme de « M » stylisé et le nom « McNEIL » et sur l'autre face « NO. 1 », contient 300 mg d'acétaminophène, 15 mg de caféine et 8 mg de phosphate de codéine. Excipients : cellulose, amidon de maïs, stéarate de magnésium et glycolate d'amidon sodique. Énergie : 0,761 kJ (0,182 kcal). Sodium : < 1 mmol (0,4 mg). Sans gluten, lactose, métabisulfite sodique et tartrazine. Flacons de 30, 50 et 100 caplets (distribués par Soins-santé grand public McNeil, une division de Johnson & Johnson Inc.).

Comprimés TYLENOL® avec codéine No. 2 et No. 3 :

Chaque comprimé dur, blanc et rond, à faces planes biseautées, portant gravée sur une face l'inscription « 2 » ou « 3 » respectivement et sur l'autre face un motif spécial à surface plane biseautée portant l'inscription « McNEIL », contient 300 mg d'acétaminophène, 15 mg de caféine et respectivement 15 et 30 mg de phosphate de codéine. Excipients : cellulose, cellulose microcristalline, amidon NF, glycolate d'amidon sodique, amidon pré-gélatinifié et stéarate de magnésium. Sans gluten, sans lactose, sans métabisulfite sodique et tartrazine. Flacons de 500 comprimés (distribués par Janssen Inc.).

Comprimés TYLENOL® avec codéine No. 4 :

Chaque comprimé dur, blanc et rond, à faces planes biseautées portant gravée sur une face l'inscription « 4 » et sur l'autre face un motif spécial à surface plane biseautée portant l'inscription « McNEIL », contient 300 mg d'acétaminophène et 60 mg de phosphate de codéine. Excipients : cellulose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique et talc. Énergie : 1,704 kJ (0,405 kcal). Sodium : < 1 mmol (0,6 mg). Sans gluten, lactose, métabisulfite sodique et tartrazine. Flacons de 100 comprimés (distribués par Janssen Inc.).