

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

ABENOL

(acétaminophène)

Suppositoires, 120 mg, 325 mg, 650 mg

Analgésique, antipyrétique

PENDOPHARM INC.

6111, avenue Royalmount, bureau 100

Montréal, QC, Canada

H4P 2T4

N° de contrôle : 097301

Date de préparation:

4 mars 2005

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

ABENOL

(acétaminophène)

Suppositoires, 120 mg, 325 mg, 650 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Analgésique, antipyrétique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acétaminophène est le principal métabolite de la phénacétine et de l'acétanilide. Des études menées chez l'animal et des études cliniques ont démontré que l'acétaminophène possède une activité antipyrétique et analgésique équivalente à celle de l'acide acétylsalicylique.

L'acétaminophène n'a pas d'effets anti-inflammatoires.

Contrairement aux salicylates, l'acétaminophène ne nuit pas à la sécrétion tubulaire d'acide urique ni à l'équilibre acido-basique s'il est pris à des doses thérapeutiques. L'acétaminophène ne nuit pas à l'hémostase et, en particulier, n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire. Les réactions allergiques sont rares et, par conséquent, le médicament est utile chez les patients qui ne peuvent tolérer les salicylates et chez ceux qui présentent une diathèse allergique, y compris les asthmatiques bronchiques. Le taux d'absorption d'acétaminophène dans le tractus gastro-intestinal après une administration par voie orale dépend de la vitesse de vidange gastrique et est généralement rapide et complète avec des concentrations plasmatiques maximales de médicament libre atteintes une demi-heure à une heure après l'administration. La demi-vie plasmatique du médicament sous forme inchangée est d'environ deux heures avec environ 85 % d'une dose orale de 1 g se retrouvant dans l'urine en 24 heures. Environ 3 % est éliminé sous forme inchangée, le reste étant éliminé principalement sous forme de conjugués glucuronés et sulfatés. Une petite partie de l'acétaminophène administré est convertie par des enzymes microsomales hépatiques en métabolite réactif. Aux doses thérapeutiques, ce métabolite mineur est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion et éliminé par excrétion rénale. Toutefois, lorsque le glutathion hépatique a été épuisé, la fixation par liaison covalente du métabolite réactif aux macromolécules des cellules hépatiques se produit et la nécrose des cellules hépatiques s'ensuit. Il a été démontré que les précurseurs du glutathion comme la N-acétylcystéine, la cystéine, la cystéamine et la méthionine peuvent réduire la nécrose hépatique induite par l'acétaminophène en milieu

expérimental lorsqu'ils sont administrés rapidement après une dose toxique d'acétaminophène. L'absorption d'acétaminophène par voie rectale, comme avec la plupart des médicaments administrés par voie rectale, est plus erratique que l'absorption après une administration par voie orale. Le taux d'absorption est généralement plus lent. Les concentrations sanguines maximales d'acétaminophène libre ne sont atteintes que 1,5 à 3 heures après l'administration par voie rectale, et la concentration maximale dans le sang est environ 50% de la concentration observée après une dose orale équivalente. Le pourcentage de la dose rectale d'acétaminophène absorbée varie aussi en donnant de grands écarts dans la biodisponibilité. Compte tenu de ces observations, des doses rectales supérieures ou une administration plus fréquente peuvent être nécessaires pour atteindre et/ou maintenir des concentrations sanguines d'acétaminophène équivalentes à celles obtenues après administration orale.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ABENOL (acétaminophène) est indiqué pour le traitement de la douleur légère à modérée et pour la réduction de la fièvre.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'acétaminophène ou à ses ingrédients non médicinaux.

MISES EN GARDE

L'intoxication par l'acétaminophène peut provoquer des lésions hépatiques graves.

PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

Lorsqu'il est utilisé selon les directives, l'acétaminophène est pratiquement dépourvu de toxicité sévère ou d'effets secondaires graves. L'incidence de dérangements gastro-intestinaux est moindre comparativement à l'administration de salicylates. Dans les cas rares de réaction de sensibilité, cesser l'utilisation du médicament. L'hypersensibilité se manifeste généralement par une éruption cutanée ou de l'urticaire.

On a observé que l'utilisation régulière d'acétaminophène peut produire une légère augmentation du temps de prothrombine chez les patients recevant des anticoagulants par voie orale; cependant, l'importance clinique de ce phénomène n'a pas été établie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE :

SURDOSE

Chez les adultes : une hépatotoxicité peut se produire après l'ingestion d'une dose unique de 10 à 15 g (200 à 250 mg/kg) d'acétaminophène; une dose de 25 g ou plus est potentiellement mortelle. Chez les adultes, des cas de surdose non mortelle (allant de 12,5 à 31,5 g) et un décès après l'ingestion de 30 g d'acétaminophène ont été signalés. Le décès d'un enfant de 13 ans après l'ingestion de 15 g d'acétaminophène a été signalé.

Symptômes:

Les deux premiers jours d'intoxication aiguë par l'acétaminophène ne reflètent pas la gravité potentielle de l'intoxication. Des nausées, des vomissements, de l'anorexie et des douleurs abdominales surviennent pendant les premières 24 heures et peuvent subsister pendant une semaine ou plus. Des lésions hépatiques peuvent se manifester la deuxième journée, d'abord par l'augmentation de l'activité des transaminases sériques et de la lactico-déshydrogénase, l'augmentation de la concentration de bilirubine sérique et l'allongement du temps de prothrombine. L'activité de la phosphatase alcaline et la concentration d'albumine sérique peuvent demeurer normales. L'hépatotoxicité peut évoluer vers l'encéphalopathie, le coma et la mort. Une biopsie du foie révèle une nécrose centrolobulaire sans atteinte à la zone périportale. Dans les cas non mortels, les lésions hépatiques sont réversibles sur une période de plusieurs semaines ou mois. Une azotémie transitoire est apparente chez la plupart des patients et une insuffisance rénale aiguë survient chez certains d'entre eux. L'hypoglycémie peut survenir, mais la glycosurie et une diminution de la tolérance au glucose ont également été signalées. L'acidose métabolique et l'alcalose métabolique ont toutes deux été signalées, et l'œdème cérébral et la dépression myocardique non spécifique se sont également produits. Comme l'acétaminophène est principalement métabolisé par le foie, en cas d'intoxication aiguë après une ingestion orale, la prolongation de la demi-vie plasmatique au-delà de trois heures peut être le signe d'une atteinte hépatique. Une nécrose hépatique doit être anticipée si la demi-vie est supérieure à quatre heures, et un coma hépatique est probable si la demi-vie est supérieure à 12 heures suivant l'ingestion orale. Une seule détermination de la concentration d'acétaminophène sérique est un prédicteur moins fiable de lésion hépatique. Toutefois, seules des lésions hépatiques minimales se sont développées lorsque la concentration sérique était inférieure à 120 µg/ml après quatre heures, ou inférieure à 50 µg/ml après 12 heures suivant l'ingestion du médicament. Une encéphalopathie doit être anticipée si la concentration de bilirubine sérique est supérieure à 4 mg/100 ml pendant les cinq premiers jours.

Traitement

Un diagnostic précoce est essentiel pour le traitement d'un surdosage d'acétaminophène. Un traitement de soutien vigoureux est essentiel lorsque l'intoxication est grave. Des procédures pour limiter l'absorption continue du médicament doivent être initiées rapidement. Lorsque la voie d'administration orale est utilisée, l'induction de vomissements ou un lavage gastrique doivent être effectués et doivent être suivis par l'administration orale de charbon activé (50 g). L'hémodialyse, si elle peut être initiée dans les 12 premières heures, a été préconisée pour tous les patients ayant une concentration plasmatique d'acétaminophène supérieure à 120 µg/ml, quatre heures après l'ingestion du médicament. Il a été démontré que l'ingestion de composés sulphydryles, qui régénèrent les taux de glutathion, permet de prévenir ou réduire efficacement les effets hépatotoxiques de l'acétaminophène, si ces composés sont administrés dans les premières heures. Il a été démontré que la N-acétylcystéine, offerte sur le marché sous forme de solution stérile à 20 % (MUCOMYST®), est particulièrement efficace et bien tolérée lorsqu'elle est administrée par voie orale sous forme de solution à 5 % diluée avec du cola, du jus de fruit ou de l'eau. Le schéma thérapeutique accepté est une dose d'attaque de 140 mg/kg suivie de 70 mg/kg toutes les quatre heures à raison de 17 doses ou jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques d'acétaminophène indiquent un faible risque d'hépatotoxicité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes : 650 mg toutes les quatre à six heures. La dose quotidienne maximale est de six suppositoires.

Enfants : Moins de deux ans : Tel que recommandé par le médecin.

De 2 à 4 ans : 120 mg toutes les quatre heures. La dose quotidienne maximale est de 6 suppositoires.

De 4 à 6 ans : 325 mg toutes les 6 heures. La dose quotidienne maximale est de 4 suppositoires.

De 6 à 12 ans : 325 mg toutes les 4 heures. La dose quotidienne maximale est de 6 suppositoires.

Un médecin doit être consulté pour les schémas thérapeutiques qui durent plus que 5 jours. La voie d'administration rectale peut entraîner une absorption erratique, des concentrations sanguines plus faibles et la possibilité d'une biodisponibilité moindre chez certains patients par rapport à la voie d'administration orale. Une administration rectale plus fréquente est donc acceptable lorsque cela est jugé nécessaire par le prescripteur.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique :

Nom chimique : N-acétyl-p-aminophénol 4'-hydroxyacétanilide N-(4-hydroxyphényl) acétamide

Formule moléculaire : C₈H₉NO₂

Masse moléculaire : 151,16

Solubilité : Très peu soluble dans l'eau froide; beaucoup plus soluble dans l'eau chaude, soluble dans le méthanol, l'éthanol, la diméthylformamide, le dichlorure d'éthylène, l'acétone, l'acétate d'éthyle; légèrement soluble dans l'éther; insoluble dans l'éther de pétrole, le pentane, le benzène.

Composition:

Chaque suppositoire contient de acétaminophène comme ingrédient médicinal et du Novata comme ingrédient non médicinal.

Entreposage : Conserver à température ambiante.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

ABENOL 120 : Chaque suppositoire blanc, lisse en forme de torpille contient 120 mg d'acétaminophène.

ABENOL 3250 : Chaque suppositoire blanc, lisse en forme de torpille contient 325 mg d'acétaminophène.

ABENOL 650 : Chaque suppositoire blanc, lisse en forme de torpille contient 650 mg d'acétaminophène.

Disponibles en boîtes de 4 ou 12 suppositoires scellés individuellement.

INFORMATION POUR LE CONSOMMATEUR

ABENOL

(Suppositoires d'acétaminophène USP)

Renseignements supplémentaires

POUR USAGE RECTAL SEULEMENT

Indications :

Les suppositoires ABENOL sont indiqués pour le soulagement de la douleur légère à modérée, et de la fièvre.

Instructions

- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.
- Retirez le suppositoire de son enveloppe.
- Mouillez le suppositoire à l'eau fraîche.
- Couchez-vous sur le côté, gardez bien droite la jambe d'en dessous et repliez le genou du dessus en l'amenant vers la poitrine.
- Poussez doucement le suppositoire aussi loin que possible dans le rectum.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

Posologie

Adultes : Un suppositoire (650 mg) toutes les 4 à 6 heures selon le besoin. Ne pas utiliser juste avant d'aller à la selle. Dose maximale quotidienne : 6 suppositoires.

Enfants de moins de 2 ans : Tel que recommandé par le médecin.

Enfants de 2 à 4 ans : Un suppositoire (120 mg) toutes les 4 heures. Dose maximale quotidienne : de 6 suppositoires.

Enfants de 4 à 6 ans : Un suppositoire (325 mg) toutes les 6 heures. Dose maximale quotidienne : 4 suppositoires.

Enfants de 6 à 12 ans : Un suppositoire (325 mg) toutes les 4 heures. Dose maximale quotidienne : 6 suppositoires.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation simultanée de l'acétaminophène et d'un anticoagulant peut augmenter le temps nécessaire pour la coagulation du sang. On doit consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre ce médicament :

- dans le cas de réaction allergique à l'acétaminophène, d'alcoolisme chronique, de maladies du rein ou du foie;
- lorsque l'on prend d'autres médicaments qui contiennent de l'acétaminophène ou des salicylates.

Effets indésirables

L'allergie à l'acétaminophène est rare et se manifeste habituellement par une éruption cutanée ou de l'urticaire.

Traitement du surdosage

Dans le cas de l'ingestion accidentelle d'une grande quantité de suppositoires, provoquer des vomissements et consulter un médecin.

Mise en garde

Consulter un médecin si les symptômes persistent après plus de 5 jours de traitement. Ne pas dépasser la posologie recommandée sans l'autorisation d'un médecin, des posologies excessives peuvent causer des lésions du foie.

Entreposage

Conserver à la température de la pièce entre 15 °C et 30 °C.

PENDOPHARM, Division de Pharmascience inc.

Montréal, QC, CANADA, H4P 2T4

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ chez le rat est de 4.4 g/kg par voie orale. Un enfant âgé de 18 mois et un enfant âgé de trois ans ont ingéré 3 g d'acétaminophène sans aucune séquelle. Un adulte a ingéré 35 g et un autre 17,5 g, et tous deux ont récupéré après avoir développé des signes et symptômes d'hépatotoxicité. Par contre, on a signalé des décès causés par des surdoses importantes de 15, 25 et 75 g.

Bien qu'aucune preuve directe soit disponible, des études pharmacocinétiques laissent supposer que la susceptibilité à la toxicité hépatique de l'acétaminophène par voie rectale serait inférieure à celle par voie orale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Med Letter on Drugs and Therapeutics Sedation and analgesia for minor painful procedures 1977(Mar 25):19(6):26.
2. Clark WG, Moyer SG The effects of Acetaminophen and sodium salicylate on the release and activity of leukocytic pyrogen in the cat J. Pharmac. Exp. Ther. 1972:181:183-191.
3. Prescott LF The metabolism of phenacetin in patients with renal disease. Clin. Pharmac. Ther. 1969:10:383-394.
4. Prescott LF, Wright N, Rosco P, Brown SS Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose Lancet 1971:I:519-522.
5. Tarlin L, Landrigan P A comparison of the antipyretic effect of acetaminophen and aspirin Amer. J. Dis. Child 1972(Dec):124:880-882.
6. Colgan MT, Mintz AA The comparative antipyretic effect of N-acetyl-p-aminophenol and acetylsalicylic acid J. Pediatr. 1957:50:522-555.
7. Eden AE, Kaufman A Clinical comparison of three antipyretic agents. Amer. J. Dis. Child 1967:114:284-287.
8. Grossman MI, Matsumoto KK, Lichter JJ Fecal blood loss produced by oral and intravenous administration of various salicylates. Gastroenterology 1961(Mar):40:283-388.
9. Riegelman S, Crowell J The kinetics of rectal absorption I. J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 1958(Feb):47:115-122 1958.
10. Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Jollow DJ, Keiser B Acetaminophen induced hepatic injury: Protective role of glutathione in man and rationale for therapy. Clin. Pharmacol. & Ther. 1974:16:676-684.
11. Bailey BO Acetaminophen Hepatotoxicity and Overdose. Am. Family Physician. 1980:22:83 87.

12. Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF Kinetics of Acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1978;24:420-431.
13. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JAJH, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N Acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Brit. Med. J.* 2:1097-1100.
14. Symposia Monograph Aspirin and Acetaminophen. *Clin. Toxicol.* 1979;15:313-340.
15. Piperno E, Mosher AH, Berssenbruegge DA, Winklet JD, Smith RB Pathophysiology of acetaminophen overdose toxicity: Implications for Management. *Pediatrics.* 1978;62: 880-889.