

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrOFIRMEV®*

Acétaminophène pour injection

Stérile

1 000 mg/100 mL

Analgésique et antipyrétique

Mallinckrodt Hospital Products Inc.
Bedminster, NJ 07921
U.S.A.

Date de préparation:
30 janvier 2018

Importé et distribué par:
C.R.I.
Dundas, Ontario
L9H 7P3

Numéro de contrôle de la présentation: 212275

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence.
© 2017 Mallinckrodt Pharmaceuticals

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

PrOFIRMEV®

Acétaminophène pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
intraveineuse	1 000 mg/100 mL (10 mg/mL)	mannitol, chlorhydrate de cystéine, phosphate de sodium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

OFIRMEV (acétaminophène) pour injection est indiqué pour :

- la prise en charge à court terme de la douleur légère à modérée lorsque l'administration par voie intraveineuse (IV) est jugée nécessaire sur le plan clinique;
- la prise en charge de la douleur modérée à grave en association avec des analgésiques opioïdes d'appoint;
- le traitement de la fièvre.

OFIRMEV peut être administré en une seule dose ou en doses répétées lorsque l'administration par voie IV est cliniquement justifiée.

Pédiatrie (> 2 ans)

OFIRMEV est indiqué pour :

- la prise en charge à court terme de la douleur légère à modérée lorsque l'administration par voie IV est jugée nécessaire sur le plan clinique;
- la prise en charge de la douleur modérée à grave en association avec des analgésiques opioïdes d'appoint;
- le traitement de la fièvre.

OFIRMEV peut être administré en une seule dose ou en doses répétées lorsque l'administration par voie IV est cliniquement justifiée.

Pédiatrie (< 2 ans)

On dispose de peu de données sur l'utilisation d'OFIRMEV chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans. L'utilisation d'OFIRMEV n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques et que l'administration par voie IV ne soit l'option privilégiée.

Gériatrie (> 65 ans)

Comme avec les autres médicaments, la prudence est recommandée dans le traitement des patients âgés qui sont plus susceptibles d'être atteints de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque.

CONTRE-INDICATIONS

- OFIRMEV est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité à l'acétaminophène ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- OFIRMEV est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave ou d'une maladie hépatique évolutive grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Erreurs liées à la posologie du médicament

Au moment de prescrire, de préparer et d'administrer OFIRMEV pour injection, il est recommandé d'user de prudence afin d'éviter les erreurs de posologie qui pourraient entraîner un surdosage accidentel et le décès. Plus particulièrement, il faut :

- éviter de confondre la dose en milligrammes (mg) et celle en millilitres (L);
- déterminer la dose en fonction du poids chez les patients pesant moins de 50 kg;
- programmer correctement les pompes à perfusion;
- s'assurer que la dose quotidienne totale d'acétaminophène, peu importe les voies d'administration utilisées (intraveineuse, orale ou rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène administrés (solutions ou gouttes orales, sirops, comprimés, capsules, suppositoires, etc.), ne dépassent pas la posologie quotidienne maximale.

Hépatotoxicité

OFIRMEV contient de l'acétaminophène. L'acétaminophène a été associé à des cas d'insuffisance hépatique aiguë ayant parfois nécessité une greffe du foie ou entraîné le décès. La plupart des cas d'atteinte hépatique sont associés à l'administration d'acétaminophène à des doses dépassant la posologie quotidienne maximale, et résultent souvent de l'utilisation de plus d'un produit contenant de l'acétaminophène.

Cardiovasculaire

On doit user de prudence lorsqu'on administre de l'acétaminophène à des patients présentant une hypovolémie grave (p. ex., causée par la déshydratation ou la perte de sang).

Hépatique

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

On doit user de prudence lorsqu'on administre de l'acétaminophène à des patients qui présentent les affections suivantes : insuffisance hépatique ou maladie hépatique évolutive, alcoolisme et malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique). L'administration d'acétylcystéine (nom chimique : N-acétyl-L-cystéine ou NAC), l'antidote de l'acétaminophène, peut être envisagée en cas de surdosage.

Hématologique

L'utilisation prolongée d'acétaminophène par voie orale à une dose de 4 000 mg/jour a causé une augmentation du ratio international normalisé (RIN) chez certains patients dont le RIN avait été stabilisé au moyen de la warfarine sodique utilisée comme anticoagulant. Puisqu'aucune étude n'a évalué l'utilisation de courte durée d'OFIRMEV chez des patients traités au moyen de la warfarine, il peut être justifié d'évaluer plus souvent le RIN.

L'administration de doses uniques d'OFIRMEV allant jusqu'à 3 000 mg et de doses répétées de 1 000 mg toutes les 6 heures pendant 48 heures n'a causé aucun effet important sur l'agrégation plaquettaire. L'acétaminophène n'exerce aucun effet immédiat ou différé sur l'hémostase des petits vaisseaux sanguins. Les études cliniques menées auprès de sujets en santé et de patients atteints d'hémophilie n'ont montré aucune variation importante du temps de saignement après l'administration par voie orale de doses multiples d'acétaminophène.

Réactions d'hypersensibilité

Les rapports de pharmacovigilance ont signalé des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie associés à l'utilisation d'acétaminophène. Les signes cliniques comprenaient l'enflure du visage, de la bouche et de la gorge, la détresse respiratoire, l'urticaire, l'éruption cutanée et le prurit. On a signalé de rares cas d'anaphylaxie potentiellement mortelle ayant nécessité des soins médicaux de première urgence. En cas de symptômes associés à une allergie ou à une hypersensibilité, le traitement au moyen d'OFIRMEV doit être interrompu immédiatement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Réactions cutanées graves : Dans de rares cas, l'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves qui sont potentiellement mortelles, notamment la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NÉT). Il est important de reconnaître les symptômes initiaux de ces réactions et de réagir rapidement, car ils peuvent se manifester par des réactions cutanées graves sans signe avant-coureur. Il faut informer les patients à propos des signes d'une réaction cutanée grave et cesser l'utilisation du médicament dès que ceux-ci apparaissent.

Rénal

On doit user de prudence lorsqu'on administre de l'acétaminophène à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min). Chez ces patients, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter l'intervalle entre les doses ou de diminuer la dose quotidienne totale d'acétaminophène.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude sur l'administration d'acétaminophène par voie IV n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Par conséquent, on ne sait pas si OFIRMEV comporte un risque pour le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Cependant, les données sur l'administration d'acétaminophène par voie orale chez des femmes enceintes n'ont montré aucune augmentation du risque de malformations congénitales majeures. OFIRMEV ne doit être administré à une femme enceinte que si les bienfaits pour la mère l'emportent nettement sur les risques encourus par le fœtus.

Femmes qui allaitent

Bien qu'aucune étude n'ait été menée sur l'administration d'OFIRMEV (acétaminophène) pour injection chez des femmes qui allaitent, l'acétaminophène est excrété dans le lait maternel humain après l'administration par voie orale. D'après des données provenant de 32 femmes allaitantes, moins de 2 % de la dose ajustée en fonction du poids et administrée à la mère par voie orale passe du lait maternel au nourrisson. Un cas bien documenté d'éruption cutanée concerne un nourrisson allaité, chez qui l'éruption a disparu lorsque la mère a cessé de prendre de l'acétaminophène, puis est réapparue lorsque la mère a recommencé à prendre le médicament. Les bienfaits de l'allaitement au cours d'un traitement au moyen d'OFIRMEV doivent donc être soupesés en regard des risques encourus par le nourrisson.

Pédiatrie

Chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans, l'innocuité et l'efficacité d'OFIRMEV pour le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre n'ont pas été établies. L'utilisation d'OFIRMEV n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques et que l'administration par voie IV ne soit l'option privilégiée. En outre, la présence d'une hyperbilirubinémie est associée à une diminution de la clairance de l'acétaminophène chez les nouveau-nés. Il faut réduire la dose si OFIRMEV est administré à un enfant de ce groupe d'âge (voir **Pharmacocinétique**).

Chez les patients pédiatriques de plus de 2 ans, l'innocuité et l'efficacité d'OFIRMEV pour le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre sont appuyées par des données probantes tirées d'études cliniques adéquates et bien contrôlées menées chez des adultes et d'études pharmacocinétiques et contrôlées menées chez des patients pédiatriques.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Parmi tous les sujets ayant participé aux études cliniques sur OFIRMEV, 16 % étaient âgés de 65 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes; l'expérience clinique signalée dans d'autres contextes n'a mis en évidence aucune différence entre les patients âgés et les plus jeunes quant à la réponse. Comme avec les autres médicaments, la prudence est recommandée dans le traitement des patients âgés qui sont plus susceptibles d'être atteints de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au total, 1 020 adultes ont été traités au moyen d'OFIRMEV dans les études cliniques; 37,3 % d'entre eux (n = 380) ont reçu 5 doses ou plus et 17,0 % (n = 173), plus de 10 doses. La plupart des patients ont reçu OFIRMEV à raison de 1 000 mg toutes les 6 heures après une opération. En tout, 13,1 % (n = 134) ont reçu OFIRMEV à raison de 650 mg toutes les 4 heures. Environ 69 % des patients traités au moyen d'OFIRMEV et 71 % des patients ayant reçu un placebo ont souffert d'effets indésirables, ceux-ci étant pour la plupart d'intensité légère à modérée. Chez les adultes traités au moyen d'OFIRMEV, les effets indésirables les plus courants (fréquence ≥ 5 %) étaient les nausées, les vomissements, les céphalées et l'insomnie.

Au total, 355 patients pédiatriques (47 nouveau-nés, 64 nourrissons, 171 enfants et 73 adolescents) ont reçu OFIRMEV dans des études cliniques ouvertes (n = 225) et des études cliniques contrôlées par un comparateur actif (n = 250). Parmi eux, 59,7 % (n = 212) ont reçu 5 doses ou plus et 43,1 % (n = 153), plus de 10 doses. Les patients pédiatriques traités au moyen d'OFIRMEV ont reçu des doses allant jusqu'à 15 mg/kg toutes les 4, 6 ou 8 heures. L'exposition maximale était de 7,7, 6,4, 6,8 et 7,1 jours chez

les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents, respectivement. Environ 48 % des patients traités au moyen d'OFIRMEV ont souffert d'effets indésirables, dont la plupart étaient d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus courants (fréquence $\geq 5\%$) chez les patients pédiatriques traités au moyen d'OFIRMEV étaient les nausées, les vomissements, la constipation, le prurit, l'agitation et l'atélectasie.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour l'identification des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Adultes :

Le tableau 1 résume les effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT), signalés chez au moins 1 % des patients traités au moyen d'OFIRMEV après une opération dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur l'administration de doses répétées, si leur fréquence était plus élevée que celle du placebo. Ces effets indésirables ont été répertoriés sans tenir compte du lien de causalité avec le traitement au moyen d'OFIRMEV.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus en cours de traitement signalés chez $\geq 1\%$ des adultes traités au moyen d'OFIRMEV dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur l'administration de doses répétées et dont la fréquence est plus élevée que celle du placebo

Classification par système-organe – Terminologie privilégiée	OFIRMEV (N = 402) n (%)	Placebo (N = 379) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	138 (34,3)	119 (31,4)
Vomissements	62 (15,4)	42 (11,1)
Distension abdominale	18 (4,5)	14 (3,7)
Douleur abdominale	10 (2,5)	7 (1,8)
Dyspepsie	8 (2,0)	6 (1,6)
Troubles généraux et réactions au site d'administration		
Extravasation au point d'injection	11 (2,7)	9 (2,4)
Douleur au point de perfusion	9 (2,2)	4 (1,1)
Œdème périphérique	5 (1,2)	3 (0,8)
Frissons	5 (1,2)	1 (0,3)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		
Douleur au point d'incision	7 (1,7)	1 (0,3)
Examens		
Taux accru d'aspartate aminotransférase (ASAT)	6 (1,5)	3 (0,8)
Taux accru de gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT)	5 (1,2)	1 (0,3)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Spasmes musculaires	6 (1,5)	5 (1,3)
Douleur aux extrémités	5 (1,2)	3 (0,8)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	39 (9,7)	33 (8,7)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	30 (7,5)	21 (5,5)
Troubles rénaux et urinaires		
Dysurie	8 (2,0)	7 (1,8)

Troubles vasculaires		
Hypotension	7 (1,7)	1 (0,3)

En ce qui concerne ces EISCT signalés spontanément chez des adultes, surtout les EISCT gastro-intestinaux fréquents comme les nausées et les vomissements, il faut tenir compte du fait qu'il s'agit d'une population de patients ayant subi une opération et chez qui l'on s'attend à observer de nombreux effets indésirables.

Effets indésirables du médicament peu courants (> 0,3 % et < 1 %) déterminés au cours des essais cliniques chez des adultes

Les EISCT ci-dessous, qui ont été répertoriés sans égard au lien de causalité avec l'acétaminophène, ont été signalés chez des adultes traités au moyen d'OFIRMEV dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo (n = 402), sont survenus à une fréquence supérieure à 0,3 % et inférieure à 1 % et ont été observés à une fréquence plus élevée chez les sujets recevant OFIRMEV que chez ceux recevant le placebo (n = 379).

- **Troubles cardiaques :** palpitations
- **Troubles gastro-intestinaux :** reflux gastro-œsophagien, bruits intestinaux anormaux, sensibilité abdominale, hémorroïdes, spasmes rectaux, occlusion de l'intestin grêle
- **Troubles généraux et réactions au site d'administration :** douleur au point d'injection
- **Infections et infestations :** pneumonie, infection de plaies, mycose vulvovaginale
- **Lésion, intoxication et complications liées à une intervention :** hémorragie au point d'incision, sérome
- **Examens :** taux accru d'alanine aminotransférase (ALAT), diminution du taux sanguin de magnésium, diminution du taux sanguin de potassium
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hypoglycémie
- **Troubles rénaux et urinaires :** pollakiurie
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dyspnée, toux, toux productive
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** érythème, sueurs nocturnes
- **Troubles vasculaires :** hypertension

Population pédiatrique:

Les effets indésirables survenus en cours de traitement ci-dessous ont été signalés chez au moins 1 % des patients pédiatriques hospitalisés et traités au moyen d'OFIRMEV pour soulager la douleur ou la fièvre (n = 355) après une opération, dans le cadre d'études ouvertes ou contrôlées par un comparateur actif. Ces effets indésirables ont été répertoriés sans tenir compte du lien de causalité avec le traitement au moyen d'OFIRMEV.

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :** anémie (3,1 %)
- **Troubles cardiaques :** tachycardie (1,1 %)
- **Troubles gastro-intestinaux :** nausées (15,2 %), vomissements (10,4 %), constipation (8,2 %), diarrhée (2,3 %), douleur abdominale (1,1 %)
- **Troubles généraux et réactions au site d'administration :** pyrexie (4,2 %), douleur au point d'injection (3,4 %), œdème périphérique (1,1 %)
- **Infections et infestations :** infection de plaies (1,1 %)

- **Examens :** taux accru d'enzymes hépatiques (1,1 %)
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hypokaliémie (3,9 %), hypomagnésémie (3,9 %), hypoalbuminémie (1,7 %), hypophosphatémie (1,4 %), hypervolémie (1,1 %)
- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** spasme musculaire (2,0 %), douleur aux extrémités (1,1 %)
- **Troubles du système nerveux :** céphalées (2,5 %)
- **Troubles psychiatriques :** agitation (5,6 %), insomnie (1,1 %)
- **Troubles rénaux et urinaires :** oligurie (1,4 %)
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** atélectasie (5,4 %), épanchement pleural (3,7 %), œdème pulmonaire (2,5 %), respiration sifflante (2,3 %), stridor (2,0 %), hypoxie (1,1 %)
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** prurit (7,9 %), œdème périorbitaire (1,1 %), éruption cutanée (1,1 %)
- **Troubles vasculaires :** hypotension (2,5 %), hypertension (1,1 %)

Effets indésirables du médicament peu courants (> 0,3 % et < 1 %) déterminés au cours des essais cliniques chez des patients pédiatriques

Les EISCT ci-dessous, qui ont été répertoriés sans égard au lien de causalité avec l'acétaminophène, sont survenus à une fréquence supérieure à 0,3 % et inférieure à 1 % chez des patients pédiatriques traités au moyen d'OFIRMEV dans le cadre d'études cliniques ouvertes et d'études cliniques contrôlées par un comparateur actif.

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :** thrombocytopénie
- **Troubles oculaires :** sécheresse oculaire
- **Troubles gastro-intestinaux :** distension abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen
- **Troubles généraux et réactions au site d'administration :** complication liée au cathéter, écoulement au point d'insertion du cathéter, œdème du visage, œdème généralisé, extravasation au point d'injection, œdème
- **Troubles hépatobiliaires :** hépatotoxicité
- **Infections et infestations :** abcès abdominal, infection au point d'incision, laryngo-trachéite, infection des voies respiratoires supérieures
- **Examens :** diminution des valeurs d'hémoglobine, diminution du taux de saturation en oxygène, augmentation de la numération plaquettaire
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hypocalcémie
- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** dorsalgie, faiblesse musculaire
- **Troubles du système nerveux :** œdème cérébral, sensation de brûlure, étourdissements
- **Troubles psychiatriques :** anxiété, dépression
- **Troubles rénaux et urinaires :** polyurie
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** chylothorax, maladie obstructive des voies respiratoires, douleur pharyngolaryngée, insuffisance respiratoire
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** ampoules, affection de la peau

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Comme ces effets sont signalés de façon volontaire dans une population dont la taille est inconnue, il est généralement impossible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Les effets indésirables suivants ont été signalés :

hépatite aiguë, insuffisance hépatique, hépatite fulminante, choc anaphylactique, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, hypotension, œdème angioneurotique, urticaire, arrêt cardiaque, insuffisance rénale aiguë, bronchospasme, détresse respiratoire, agranulocytose, neutropénie et thrombocytopénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'acétaminophène est métabolisé dans le foie par trois voies principales : la glucuronidation, la sulfatation et l'oxydation.

L'acétaminophène semble présenter un faible risque d'interaction avec d'autres médicaments, quelle que soit la voie d'administration utilisée. Les interactions médicamenteuses décrites ci-dessous sont celles qui ont été généralement signalées avec l'acétaminophène administré par voie orale.

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres substances sur l'acétaminophène

Les substances qui induisent ou régulent l'enzyme du cytochrome hépatique CYP2E1 peuvent modifier le métabolisme de l'acétaminophène et ainsi accroître son risque d'hépatotoxicité. Les conséquences cliniques de ces effets n'ont pas été établies.

Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration concomitante de médicaments inducteurs d'enzyme. Ces médicaments comprennent, entre autres, les barbituriques, l'isoniazide, la zidovudine et la carbamazépine.

Les effets de l'éthanol sont complexes. En effet, l'alcool consommé en quantité excessive peut induire les cytochromes hépatiques, mais l'éthanol agit également comme inhibiteur compétitif du métabolisme de l'acétaminophène.

Le probénécide diminue presque de moitié la clairance de l'acétaminophène en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose d'acétaminophène doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec le probénécide.

Anticoagulants

L'utilisation prolongée d'acétaminophène par voie orale à une dose de 4 000 mg/jour a causé une augmentation du ratio international normalisé (RIN) chez certains patients dont le RIN avait été stabilisé au moyen de la warfarine sodique utilisée comme anticoagulant. Puisqu'aucune étude n'a évalué l'utilisation de courte durée d'OFIRMEV chez des patients traités au moyen de la warfarine, il peut être justifié d'évaluer plus souvent le RIN dans ces circonstances.

Interactions médicament-aliment

Orfimez étant administré par voie intraveineuse, les études sur les interactions entre les aliments et le médicament ne sont pas pertinentes.

Interactions médicament-herbe médicinale

Orfimez étant administré par voie intraveineuse, les études sur les interactions entre les herbes médicinales et le médicament ne sont pas pertinentes.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les effets du médicament sur les essais de laboratoire n'ont pas été étudiés.

Effets du médicament sur le style de vie

Les effets de l'éthanol sont complexes. En effet, l'alcool consommé en quantité excessive peut induire les cytochromes hépatiques, mais l'éthanol agit également comme inhibiteur compétitif du métabolisme de l'acétaminophène.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose quotidienne maximale d'acétaminophène comprend toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (solutions ou gouttes orales, sirops, comprimés, capsules, suppositoires, etc.). Il ne faut pas dépasser les doses uniques ou quotidiennes maximales recommandées d'acétaminophène indiquées aux tableaux 2 et 3.

- OFIRMEV réduit la valeur seuil de température fébrile. Des mesures appropriées doivent être prises pour permettre une dissipation adéquate de la chaleur corporelle.

Posologie recommandée et modification posologique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de la voie d'administration (acétaminophène par voie orale ou OFIRMEV pour injection) chez les adultes et les adolescents de 50 kg et plus. La dose quotidienne maximale d'acétaminophène comprend toutes les voies d'administration (c.-à-d., intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène.

Les recommandations posologiques pour les différents groupes d'âge sont résumées aux tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Recommandations posologiques pour les adultes et les adolescents de 13 ans et plus

Groupe d'âge	Dose administrée toutes les 4 heures	Dose administrée toutes les 6 heures	Dose quotidienne totale maximale d'acétaminophène (peu importe la voie d'administration)
Adultes et adolescents de 50 kg ou plus	650 mg	1 000 mg	4 000 mg en 24 heures
Adultes et adolescents de moins de 50 kg	12,5 mg/kg	15 mg/kg	75 mg/kg en 24 heures (jusqu'à 3 750 mg)

Tableau 3 : Recommandations posologiques pour les enfants de 2 à 12 ans

Groupe d'âge	Dose administrée toutes les 4 heures	Dose administrée toutes les 6 heures	Dose quotidienne totale maximale d'acétaminophène (peu importe la voie d'administration)
Enfants de 2 à 12 ans	12,5 mg/kg	15 mg/kg	75 mg/kg en 24 heures

Administration

Chez les adultes ou les adolescents de 50 kg et plus auxquels on doit administrer une dose de 1 000 mg, prélever le médicament en perçant le septum d'injection de la fiole d'OFIRMEV à l'aide du perforateur d'une trousse d'injection IV à évent. OFIRMEV peut être administré sans dilution. La solution est claire et incolore. Examiner le contenu de la fiole avant de préparer ou d'administrer la dose. NE PAS UTILISER LA SOLUTION si elle contient des particules, si elle est trouble ou si elle a changé de couleur. Administrer le contenu de la fiole par voie intraveineuse pendant 15 minutes. Préparer OFIRMEV pour perfusion intraveineuse en utilisant une technique aseptique. Ne pas ajouter d'autres médicaments dans la fiole d'OFIRMEV.

Il ne faut pas administrer tout le contenu d'une fiole de 100 mL d'OFIRMEV aux patients de moins de 50 kg. Dans le cas des doses inférieures à 1 000 mg, il faut prélever la dose requise de la fiole et la transférer dans un autre contenant avant l'administration. En observant des mesures d'asepsie rigoureuses, prélever la dose requise (650 mg ou dose ajustée en fonction du poids) d'une fiole d'OFIRMEV dont le sceau est intact et la transférer dans un contenant stérile vide (p. ex., un flacon en verre, un contenant de solution intraveineuse en plastique ou une seringue) pour perfusion intraveineuse afin d'éviter l'administration accidentelle du volume total du médicament contenu dans la fiole offerte sur le marché.

Comme pour toute perfusion réalisée avec un contenant rigide, surveiller la fin de la perfusion pour éviter toute entrée d'air dans le système.

OFIRMEV est offert en fiole à usage unique; toute portion inutilisée doit être jetée.

Le tableau 4 énumère les médicaments de soin aux patients et les solutions pour perfusion intraveineuse couramment utilisés qui sont physiquement compatibles avec OFIRMEV jusqu'à quatre heures à la température ambiante et qui peuvent donc être administrés dans la même tubulure de perfusion.

Le diazépam et le chlorhydrate de chlorpromazine sont physiquement incompatibles avec OFIRMEV en solution et ne doivent pas être administrés simultanément avec ce médicament dans une solution intraveineuse.

Tableau 4 : Médicaments de soin aux patients et solutions pour perfusion intraveineuse compatibles avec OFIRMEV

Médicament	
<ul style="list-style-type: none"> • Chlorhydrate de buprénorphine • Tartrate de butorphanol • Chlorhydrate de cimétidine • Phosphate sodique de dexaméthasone • Chlorhydrate de diphénhydramine • Mésylate de dolasétron • Dropéridol • Citrate de fentanyl • Chlorhydrate de granisétron • Héparine sodique • Succinate sodique d'hydrocortisone • Chlorhydrate d'hydromorphone • Chlorhydrate d'hydroxyzine • Kétorolac trométhamine 	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorhydrate de lidocaïne • Lorazépam • Mannitol • Chlorhydrate de mépéridine • Succinate sodique de méthylprednisolone • Chlorhydrate de métoclopramide • Chlorhydrate de midazolam • Sulfate de morphine • Chlorhydrate de nalbuphine • Chlorhydrate d'ondansétron • Chlorure de potassium • Édisylate de prochlorpérazine • Citrate de sufentanil
Solution pour perfusion	
<ul style="list-style-type: none"> • Dextrose à 5 % injectable • Dextrose à 10 % injectable • Dextrose à 5 % dans un soluté lactate de Ringer 	<ul style="list-style-type: none"> • Dextrose à 5 % dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable • Soluté lactate de Ringer • Chlorure de sodium à 0,9 % injectable

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Signes et symptômes

En cas de surdosage aigu d'acétaminophène, l'effet indésirable le plus grave est une nécrose hépatique potentiellement mortelle, proportionnelle à la dose administrée. Une nécrose tubulaire rénale, un coma hypoglycémique et une thrombocytopénie peuvent également survenir. Des taux plasmatiques d'acétaminophène supérieurs à 300 mcg/mL 4 heures après l'ingestion ont été associés à une atteinte hépatique chez 90 % des patients; l'atteinte hépatique devrait être minime si les taux plasmatiques sont inférieurs à 150 mcg/mL 4 heures après l'ingestion ou inférieurs à 37,5 mcg/mL 12 heures après l'ingestion. Les premiers symptômes d'un surdosage potentiellement hépatotoxique peuvent comprendre des nausées, des vomissements, une diaphorèse et un malaise général. Après l'ingestion du médicament, 48 à 72 heures peuvent s'écouler avant que les signes cliniques et les résultats de laboratoire ne permettent de déceler une hépatotoxicité.

Traitement

L'acétylcystéine (nom chimique : N-acétyl-L-cystéine ou NAC) est l'antidote de l'acétaminophène. Si un surdosage d'acétaminophène est manifeste, le traitement au moyen de la NAC doit être administré intégralement. Si un surdosage d'acétaminophène est soupçonné, obtenir un dosage de l'acétaminophène sérique environ 4 heures après son administration. Demander des examens de la fonction hépatique au départ, puis à intervalles de 24 heures. Pour orienter le traitement du surdosage, on peut visualiser la

concentration d'acétaminophène en fonction du temps à l'aide d'un nomogramme (Rumack-Matthew) afin d'évaluer la toxicité de l'acétaminophène et, par conséquent, la nécessité d'administrer un traitement avec la NAC. La ligne de toxicité inférieure sur le nomogramme est équivalente à 150 mcg/mL à 4 heures et à 37,5 mcg/mL à 12 heures. Si la concentration sérique se situe au-dessus de la ligne inférieure, le traitement au moyen de la NAC doit être administré intégralement. Interrompre le traitement au moyen de la NAC si la concentration se situe en dessous de la ligne inférieure.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acétaminophène est un analgésique et un antipyrétique non opioïde, non salicylé. Le mécanisme précis sous-tendant les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'acétaminophène n'est pas établi, mais on croit qu'il fait principalement intervenir des actions centrales.

Pharmacodynamique

Des études menées chez l'animal et l'être humain ont montré que l'acétaminophène exerce des effets analgésiques et antipyrétiques.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'OFIRMEV a été étudiée chez des patients et des sujets en santé d'âges variés, soit des nouveau-nés prématurés aux adultes de 60 ans. Le profil pharmacocinétique d'OFIRMEV chez les enfants et les adolescents est comparable à celui observé chez les adultes, mais l'exposition pharmacocinétique est plus élevée chez les nouveau-nés et les nourrissons (0 à 2 ans). L'utilisation d'OFIRMEV n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques et que l'administration par voie IV ne soit l'option privilégiée. En outre, la présence d'une hyperbilirubinémie est associée à une diminution de la clairance de l'acétaminophène chez les nouveau-nés.

Absorption et distribution

Chez les adultes, le profil pharmacocinétique d'OFIRMEV s'est avéré proportionnel à la dose après l'administration de doses uniques de 500, 650 et 1 000 mg.

La concentration maximale (C_{max}) d'acétaminophène dans le plasma est atteinte à la fin de la perfusion intraveineuse d'OFIRMEV, soit après 15 minutes. Comparativement à la même dose d'une solution buvable d'acétaminophène, la C_{max} plasmatique d'OFIRMEV après son administration est jusqu'à 70 % plus élevée et est atteinte (T_{max}) environ 30 minutes plus tôt (45 minutes plus tôt comparativement aux caplets), alors que l'exposition systémique globale (aire sous la courbe concentration-temps [ASC]) est très similaire.

Le tableau 5 résume les paramètres pharmacocinétiques d'OFIRMEV (exposition pharmacocinétique [$ASC_{0-\tau}$], C_{max} , demi-vie d'élimination terminale [$T_{1/2}$], clairance générale [CL] et volume de distribution à l'état d'équilibre [V_{ss}]) après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 15 mg/kg chez des patients pédiatriques et de 1 000 mg chez des adultes. L' $ASC_{0-\tau}$ observée chez les enfants et les adolescents est semblable à celle observée chez les adultes, mais elle est plus élevée chez les nouveau-nés et les nourrissons (voir le tableau 5).

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques d'OFIRMEV

Sous-population	Moyenne (É.T.)				
	ASC _{0-τ} * (µg × h/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _½ (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} ** (L/kg)
Nouveau-nés (≤ 28 jours)	62 (11)	25 (4)	7,0 (2,7)	0,12 (0,04)	1,1 (0,2)
Nourrissons (29 jours à < 2 ans)	57 (54)	29 (24)	4,2 (2,9)	0,29 (0,15)	1,1 (0,3)
Enfants (2 ans à < 12 ans)	38 (8)	29 (7)	3,0 (1,5)	0,34 (0,10)	1,2 (0,3)
Adolescents (12 ans à ≤ 16 ans)	41 (7)	31 (9)	2,9 (0,7)	0,29 (0,08)	1,1 (0,3)
Adultes (> 16 ans)	43 (11)	28 (21)	2,4 (0,6)	0,27 (0,08)	0,8 (0,2)

* L'ASC_{0-τ} a été calculée de 0 à 8 heures après la première dose chez les nouveau-nés et de 0 à 6 heures après la première dose chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.

** V_{ss} (volume de distribution à l'état d'équilibre) déterminé à l'aide d'une méthode non compartimentale

Des simulations de doses fondées sur les données pharmacocinétiques de nourrissons et de nouveau-nés indiquent qu'une réduction posologique de 33 % chez les nourrissons âgés de 1 mois à moins de 2 ans et de 50 % chez les nouveau-nés âgés d'au plus 28 jours, pour un intervalle posologique minimal de 6 heures, produira une exposition pharmacocinétique similaire à celle observée chez les enfants de 2 ans et plus.

Aux concentrations thérapeutiques, la liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques est faible (10 à 25 %). L'acétaminophène semble être distribué largement dans presque tous les tissus de l'organisme, à l'exception des tissus adipeux.

Métabolisme

L'acétaminophène est principalement métabolisé dans le foie selon une cinétique de premier ordre; les trois voies métaboliques principales sont la glucuroconjugaison, la sulfoconjugaison et l'oxydation par la voie enzymatique du cytochrome P450, principalement le CYP2E1, menant à la formation d'un métabolite intermédiaire réactif (N-acétyl p-benzoquinone imine ou NAPQI). Aux doses thérapeutiques, le NAPQI est rapidement inactivé par conjugaison au glutathion, puis est métabolisé à nouveau pour former des conjugués de la cystéine et de l'acide mercapturique qui sont excrétés dans l'urine.

Chez les adultes, la plus grande partie de l'acétaminophène se conjugue à l'acide glucuronique et, dans une moindre mesure, au sulfate. Ces métabolites dérivés du glucuronide et du sulfate sont dépourvus d'activité biologique. Chez les bébés prématurés, les nouveau-nés et les nourrissons, le sulfoconjugué prédomine.

Élimination

Les métabolites de l'acétaminophène sont excrétés principalement dans l'urine. Chez les adultes, moins de 5 % de l'acétaminophène est excrété dans l'urine sous forme non conjuguée (libre) et plus de 90 % de la dose administrée est excrétée dans les 24 heures.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

OFIRMEV doit être conservé à une température comprise entre 15 °C et 30 °C; ne pas réfrigérer ni congeler.

OFIRMEV est destiné à un usage unique; jeter toute portion inutilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OFIRMEV est une préparation d'acétaminophène isotonique, stérile, claire, incolore, non pyrogène et sans agent de conservation qui doit être administrée par perfusion intraveineuse. Son pH est environ de 5,5.

OFIRMEV est offert en boîtes contenant chacune 24 fioles en verre de 100 mL. Chaque fiole de verre de 100 mL contient 1 000 mg d'acétaminophène, USP (10 mg/mL), 3 850 mg de mannitol, USP, 25 mg de chlorhydrate de cystéine monohydraté, USP et 13 mg de phosphate de sodium dibasique, USP. Le pH est ajusté au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

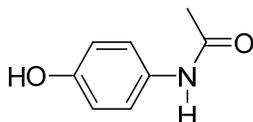
Substance pharmaceutique

Nom propre : acétaminophène

Nom chimique : *N*-acétyl-*p*-aminophénol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₉NO₂ et 151,16

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : l'acétaminophène est une poudre blanche et inodore dont le point de fusion se situe entre 168 °C et 172 °C.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'OFIRMEV a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques pivots, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo portant sur le traitement de la douleur aiguë chez des adultes souffrant de douleur postopératoire, ainsi que dans le cadre d'une étude clinique pivot, contrôlée, menée à double insu et avec répartition aléatoire portant sur le traitement de la fièvre chez des adultes.

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 6 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur des indications particulières

Essai	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude traités (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (%)
RC210 3 002 Douleur postopératoire après une arthroplastie totale de la hanche ou du genou	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par comparateur actif, menée auprès de trois groupes parallèles	4 doses toutes les 6 heures pendant 24 heures Groupes de traitement : acétaminophène à 1 g par voie IV, propacétamol à 2 g par voie IV ou placebo par voie IV	n = 151	60,1 ans (22 à 87)	H : 51 % F : 49 %
CPI-APA-304 Douleur postopératoire après une chirurgie laparoscopique abdominale	Étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo comportant une phase de prolongation ouverte facultative allant jusqu'à 5 jours	4 doses toutes les 6 heures (acétaminophène à 1 g par voie IV ou placebo) ou 6 doses toutes les 4 heures (acétaminophène à 650 mg par voie IV ou placebo) pendant 24 heures	n = 244	46,2 ans (18 à 78)	H : 19 % F : 81 %

CPI-APF-302 Antipyrétique dans un modèle de fièvre induite par une endotoxine	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et en mode parallèle	1 dose d'acétaminophène à 1 g par voie IV ou placebo	n = 60	29,9 ans (18 à 55)	H : 100 % F : 0 %
--	---	--	--------	-----------------------	----------------------

Douleur aiguë chez les adultes

L'étude **RC 210 30 02** était une étude de phase III, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité analgésique et l'innocuité d'une dose unique et de doses répétées (toutes les 6 heures pendant 24 heures) d'OFIRMEV à raison de 1 000 mg pour le traitement de la douleur postopératoire chez 101 patients souffrant de douleur modérée à grave après une arthroplastie totale de la hanche ou du genou. Tout au long de l'étude, les sujets avaient accès à un médicament de secours (morphine) en tout temps pour traiter la douleur.

Une différence statistiquement significative a été observée en faveur d'OFIRMEV par rapport au placebo dans le soulagement de la douleur, 15 minutes après l'administration d'une dose unique ($p = 0,017$, figure 1). Les principaux paramètres d'efficacité secondaires liés au soulagement et à l'intensité de la douleur après une dose unique et des doses répétées tendaient également à favoriser OFIRMEV.

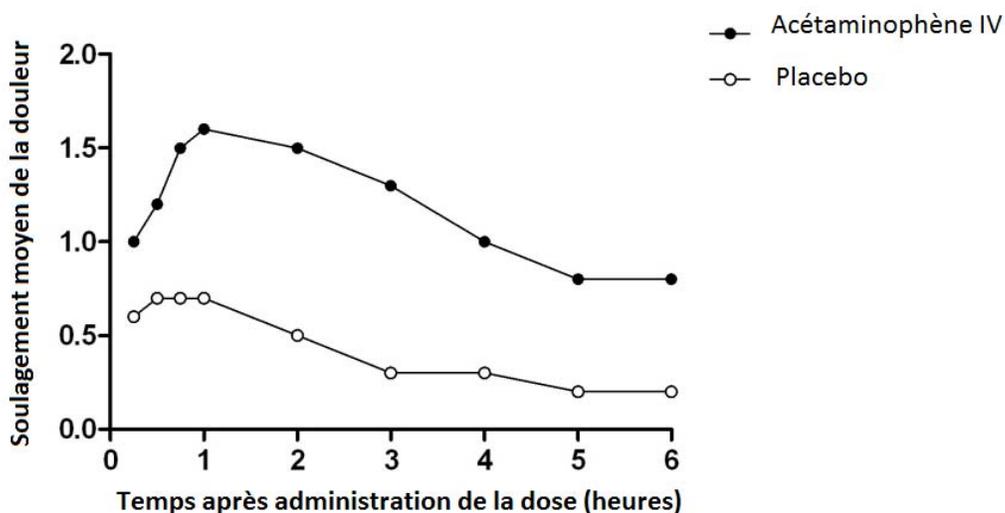


Figure 1 : Analyse du principal paramètre d'efficacité défini dans le protocole : soulagement moyen de la douleur

L'étude **CPI-APA-304** était une étude multicentrique de phase III, à doses répétées, avec répartition aléatoire, à double insu, en mode parallèle et contrôlée par placebo dont l'objectif était de comparer l'efficacité analgésique et l'innocuité d'OFIRMEV, à raison de 1 000 mg toutes les 6 heures ou de 650 mg toutes les 4 heures pendant 24 heures, à celles observées dans le groupe placebo (patients regroupés) pour le traitement de la douleur postopératoire modérée à grave chez 244 patients ayant subi une chirurgie laparoscopique abdominale. Tout au long de l'étude, les sujets avaient accès à un médicament de secours (divers opioïdes) en tout temps pour traiter la douleur.

Une différence statistiquement significative a été observée en faveur d'OFIRMEV par rapport au placebo tant dans le groupe recevant 1 000 mg ($p = 0,0068$) que dans celui recevant 650 mg ($p = 0,0183$) pour la somme des différences dans l'intensité de la douleur sur 24 heures. Les valeurs des principaux

paramètres d'efficacité secondaires montraient également une différence statistiquement significative en faveur d'OFIRMEV (à 650 mg et à 1 000 mg) par rapport au placebo.

Fièvre chez les adultes

L'étude **CPI-APF-302** était une étude de phase III, à dose unique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité antipyrétique et l'innocuité d'OFIRMEV par rapport à un placebo pour le traitement, sur une période de 6 heures, de la fièvre induite par une endotoxine chez 60 hommes en santé.

L'effet antipyrétique d'OFIRMEV s'est révélé statistiquement significatif par rapport au placebo ($p = 0,0001$), d'après la somme pondérée des différences de température sur 6 heures. Le traitement au moyen d'OFIRMEV a diminué la température maximale par rapport au placebo et a abaissé plus rapidement la température (Figure 3).

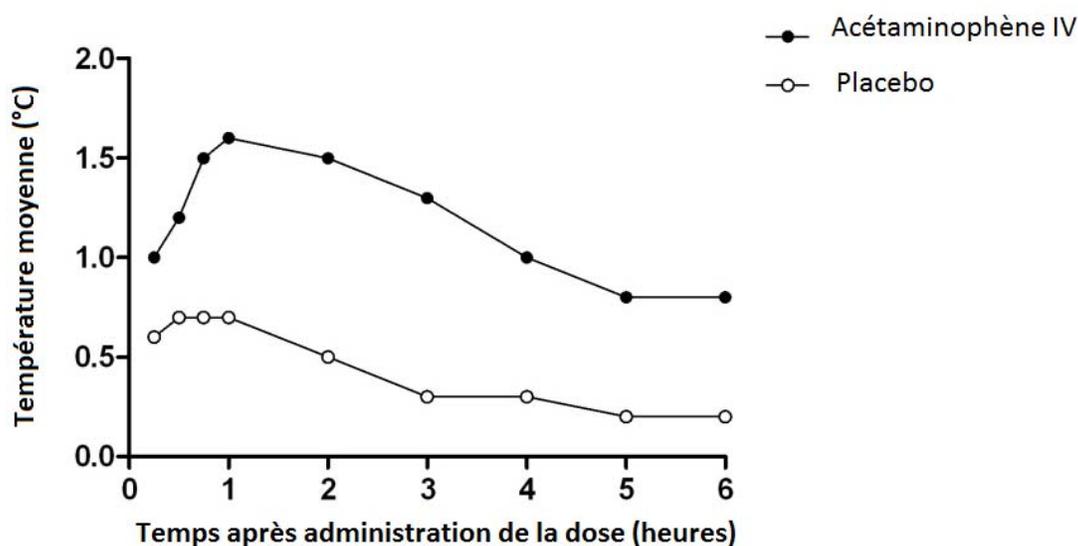


Figure 3 : Température moyenne (°C) en fonction du temps

Dans une étude à l'appui portant sur l'administration d'une dose unique chez 81 hommes en santé présentant une fièvre induite par une endotoxine, OFIRMEV s'est avéré plus efficace que l'acétaminophène par voie orale pour abaisser la fièvre dans les 2 heures suivant l'administration, et son délai d'action a été plus rapide que celui de l'acétaminophène par voie orale 30 minutes après l'administration.

Douleur aiguë et fièvre chez les patients pédiatriques

OFIRMEV a été étudié chez 355 patients pédiatriques de toutes les strates d'âge, soit des bébés prématurés (≥ 32 semaines d'âge post-menstruel) aux adolescents, dans deux études contrôlées par comparateur actif et trois études ouvertes portant sur l'innocuité et la pharmacocinétique.

Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 2 ans, les résultats de ces études sur l'innocuité et l'efficacité dans le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre semblent indiquer qu'OFIRMEV peut être

utilisé dans ce groupe d'âge. Cela est également confirmé par le fait que le profil pharmacocinétique est similaire chez les enfants, les adolescents et les adultes (voir le tableau 5).

Chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans, l'efficacité d'OFIRMEV dans le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre n'a pas été établie. L'utilisation d'OFIRMEV n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques et que l'administration par voie IV ne soit l'option privilégiée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'acétaminophène est un analgésique et un antipyrétique à action centrale. Bien que le site et le mode d'action exacts de l'acétaminophène ne soient pas clairement déterminés, l'efficacité de cet antipyrétique a été attribuée à son effet sur le centre thermorégulateur hypothalamique, alors que son effet analgésique s'explique par l'élévation du seuil de la douleur. Les modes d'action potentiels comprennent les effets centraux sur la synthèse des prostaglandines, le système des récepteurs cannabinoïdes, le système sérotoninergique et les neurones exprimant les récepteurs TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin-1*) et TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid-1*). Il n'y a aucun marqueur pharmacodynamique fiable de l'activité de l'acétaminophène. Les actions périphériques semblent minimales.

L'acétaminophène par voie IV était aussi ou plus puissant que l'acétaminophène par voie orale ou intrapéritonéale, comme le montre son activité lors du test de contorsions abdominales chez la souris.

TOXICOLOGIE

Aperçu

La toxicité associée à l'acétaminophène est proportionnelle à la dose et présente un effet de seuil. Le principal organe cible est le foie. La toxicité résulte habituellement de doses beaucoup plus élevées que les doses thérapeutiques et dépend de la formation du métabolite toxique N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI). Ce métabolite est formé par les isoformes du cytochrome P450 (CYP450) particulièrement par ceux du CYP2E1 chez la plupart des espèces, y compris l'être humain. Aux doses thérapeutiques, le NAPQI réagit rapidement avec la forme réduite du glutathion pour former des conjugués non toxiques qui sont alors excrétés par le rein. La réaction de détoxification est produite à l'aide de glutathion hépatique sous forme réduite. Aux doses toxiques d'acétaminophène, la concentration physiologique de glutathion est insuffisante, ce qui permet au NAPQI de se lier de façon covalente aux protéines hépatiques essentielles et à d'autres macromolécules. Les lésions subséquentes causées aux mitochondries, aux membranes cellulaires et aux noyaux, ainsi que la perturbation des voies de signalisation contrôlant la survie et la mort cellulaires entraînent l'apoptose ou la nécrose.

Études sur la toxicité de doses répétées

L'acétaminophène par voie IV a été évalué dans des études sur la toxicité de doses répétées administrées à des rats pendant une période allant jusqu'à 28 jours. Les préparations intraveineuses d'acétaminophène ont été bien tolérées sur le plan systémique, tous les effets indésirables étant attribués au système de perfusion ou aux volumes élevés administrés par perfusion.

Mutagenèse

L'acétaminophène n'était pas mutagène dans l'essai de mutation réverse sur les bactéries (test d'Ames). Par contre, il s'est révélé mutagène dans le test *in vitro* de mutation sur des cellules de lymphome de souris et le test *in vitro* d'aberration chromosomique sur les lymphocytes humains. La littérature indique que l'acétaminophène s'est révélé clastogène lorsqu'il a été administré à un modèle de rat à une dose de

1 500 mg/kg/jour (soit 3,6 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain [DQMH], selon une comparaison de la surface corporelle). Par contre, aucune clastogénicité n'a été constatée à une dose de 750 mg/kg/jour (soit 1,8 fois la DQMH, selon une comparaison de la surface corporelle), ce qui semble indiquer un effet de seuil.

Effets sur la fertilité

Dans des études menées par le National Toxicology Program des États-Unis, des évaluations de la fertilité ont été effectuées chez des souris suisses dans le cadre d'une étude continue sur la reproduction. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres de fertilité chez les souris recevant jusqu'à 1,7 fois la DQMH d'acétaminophène, selon une comparaison de la surface corporelle. Bien qu'il n'y ait eu aucun effet sur la motilité ou la densité des spermatozoïdes dans l'épididyme, une augmentation importante du pourcentage de spermatozoïdes anormaux et une réduction du nombre de couples produisant une cinquième portée ont été observées chez les souris recevant une dose égale à 1,7 fois la DQMH (d'après une comparaison de la surface corporelle), ce qui évoque un risque de toxicité cumulative en cas d'administration prolongée d'acétaminophène à des doses proches de la limite supérieure de la dose quotidienne.

Les études publiées sur les rongeurs indiquent que l'administration par voie orale de doses d'acétaminophène équivalent à au moins 1,2 fois la DQMH (selon une comparaison de la surface corporelle) entraîne une réduction du poids des testicules, une diminution de la spermatogenèse et une baisse de la fertilité chez les mâles, tandis qu'elle provoque une diminution des sites d'implantation chez les femelles. Ces effets semblent s'accroître avec la durée du traitement. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Études sur le développement

Bien qu'aucune étude sur la reproduction animale n'ait été menée avec l'acétaminophène par voie intraveineuse, des études chez des rates gestantes recevant de l'acétaminophène par voie orale durant l'organogenèse à des doses allant jusqu'à 0,85 fois la DQMH (4 g/jour, d'après une comparaison de la surface corporelle) ont montré des signes de fœtotoxicité (diminution du poids et de la longueur des fœtus) et une augmentation des variations osseuses liées à la dose (diminution de l'ossification et modifications des côtes rudimentaires). La progéniture des rates ne montrait aucun signe de malformations externes, viscérales ou squelettiques.

Lorsque des rates gestantes ont reçu de l'acétaminophène par voie orale tout au long de la gestation à des doses équivalent à 1,2 fois la DQMH (selon une comparaison de la surface corporelle), des zones de nécrose sont apparues dans le foie et les reins des rates gestantes et des fœtus. Ces effets ne se sont pas manifestés chez les rates recevant de l'acétaminophène par voie orale à des doses équivalent à 0,3 fois la DQMH, d'après une comparaison de la surface corporelle.

Dans une étude continue sur la reproduction, des souris gestantes ont reçu 0,25, 0,5 ou 1,0 % d'acétaminophène dans leur nourriture (soit 357, 715 ou 1 430 mg/kg/jour). Ces doses équivalent environ à 0,43, 0,87 et 1,7 fois la DQMH, respectivement, selon une comparaison de la surface corporelle. Les rejetons de la quatrième et de la cinquième portée du couple traité ont présenté une diminution du poids corporel liée à la dose durant l'allaitement et après le sevrage, à toutes les doses. Dans le groupe recevant la dose élevée, le nombre de portées par couple était moindre, les descendants mâles présentaient un pourcentage accru de spermatozoïdes anormaux et les jeunes rats de la génération suivante présentaient un poids moindre à la naissance.

Carcinogénèse

Le National Toxicology Program a mené des études à long terme chez des souris et des rats pour évaluer le pouvoir cancérigène de l'acétaminophène. Dans des études alimentaires d'une durée de deux ans, des rats F344/N et des souris B6C3F1 ont reçu un régime alimentaire contenant de l'acétaminophène à des concentrations pouvant atteindre 6 000 ppm. Les rates ont présenté des signes équivoques d'activité carcinogène fondés sur une fréquence accrue des cas de leucémie des cellules mononucléaires à une dose équivalant à 0,8 fois la DQMH de 4 grammes/jour, selon une comparaison de la surface corporelle. Par contre, il n'y avait aucun signe d'activité carcinogène chez les rats mâles (0,7 fois) ou les souris mâles (1,2 à 1,4 fois la DQMH, d'après une comparaison de la surface corporelle).

Études sur la tolérance locale

Les études non cliniques ont montré que les perfusions d'acétaminophène étaient bien tolérées localement chez les lapins et que l'acétaminophène ne causait pas de réactions d'hypersensibilité chez le cochon d'inde.

Dépendance et tolérance

Chez les souris, l'acétaminophène par voie IV n'a pas causé de symptômes de sevrage semblables à ceux des opioïdes.

RÉFÉRENCES

1. Arici S, Gurbet A, Turker G, Yavascaoglu B, Sahin S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. *Agri* 2009; 21(2):54-61.
2. Atef A, Fawaz AA. Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(3):351-355.
3. Bektas F, Eken C, Karadeniz O, Goksu E, Cubuk M, Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2009;54:568-574.
4. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Di Bartolomeo R, Grillone G, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: A double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(3):527-531.
5. Celik M, Saricaoglu F, Canbay O, Dal D, Uzumeigil A, Leblebicioglu G, Aypar U. The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75:1-6.
6. Craig M, Jeavons R, Probert J, Bengler J. Randomised comparison of intravenous paracetamol and intravenous morphine for acute traumatic limb pain in the emergency department. *Emerg Med J* 2012; 29(1): 37-9.
7. Durak P, Yağar S, Uzuner A, Kılıç M, Dilber E, Ozgök A. Postoperative pain therapy after laparoscopic cholecystectomy: paracetamol versus diclofenac. *Agri* 2010; 22(3): 117-20.
8. Grissa MH, Claessens YE, Bouida W, Boubaker H, Boudhib L, Kerkeni W, Boukef R, Nouira S. Paracetamol vs piroxicam to relieve pain in renal colic. Results of a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med* 2011; 29(2):203-206.

9. Hong JY, Kim WO, Chung WY, Yun JS, Kil HK. Paracetamol reduces postoperative pain and rescue analgesic demand after robot-assisted endoscopic thyroidectomy by the transaxillary approach. *World J Surg* 2010a; 34(3):521-526.
10. Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E, Marjakangas P, Korttila K. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(6):672-678.
11. Kemppainen T, Kokki H, Tuomilehto H, Seppa J, Nuutinen J. Acetaminophen is highly effective in pain treatment after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2006; 116:2125-2128.
12. Ko MJ, Lee JH, Cheong SH, Shin CM, Kim YJ, Choe YK, Lee KM, Lim SH, Kim YH, Cho KR, Lee SE. Comparison of the effects of acetaminophen to ketorolac when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Korean Journal Anesthesiol.* 2010 Apr; 58(4):357-61.
13. Koppert W, Frötsch K, Huzurudin H, Böswald W, Griessinger N, Weisbach V, et al. The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2006; 103(5):1170-1176.
14. Landwehr S, Kiencke P, Giesecke T, Eggert D, Thumann G, Kampe S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(10):1569-1575.
15. Memis D, Inal MT, Kavalcı G, Sezer A, Sut N. Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care* 2010; 25(3):458-462.
16. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: Comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94(5):642-648.
17. Pettersson PH, Jakobsson J, Owall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(3):306-309.
18. Sen H, Kulahci Y, Bicerer E, Ozkan S, Dagli G, Turan A. The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2009; 109:1327-1330.
19. Singla NK, Parulan C, Samson R, Hutchinson J, Bushnell R, Beja EG, Ang R, Royal MA. Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetic Parameters After Single-Dose Administration of Intravenous, Oral, or Rectal Acetaminophen. *Pain Pract.* 2012; 12(7):523-32.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrOFIRMEV®

Acétaminophène pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'OFIRMEV et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'OFIRMEV (acétaminophène) pour injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

OFIRMEV (acétaminophène pour injection) est utilisé pour :

Adultes et enfants (2 ans et plus)

- la prise en charge à court terme de la douleur légère à modérée lorsque l'administration dans une veine est jugée nécessaire;
- la prise en charge de la douleur modérée à grave en association avec des analgésiques opioïdes d'appoint;
- le traitement de la fièvre.

Enfants de moins de 2 ans

L'utilisation d'OFIRMEV n'est pas recommandée à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques

Les effets de ce médicament

OFIRMEV soulage la douleur et la fièvre.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas utiliser OFIRMEV si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'acétaminophène ou à tout autre ingrédient d'OFIRMEV;
- vous êtes atteint d'une insuffisance hépatique ou d'une maladie du foie grave.

L'ingrédient médicinal

Acétaminophène, USP

Les ingrédients non médicinaux importants

Chlorhydrate de cystéine, mannitol, phosphate de sodium

Les formes posologiques

Solution pour injection intraveineuse; 1 000 mg/100 mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lésions au foie

Des lésions au foie peuvent survenir lorsqu'une dose supérieure à la dose quotidienne maximale d'acétaminophène est prise. Suivez les directives de votre médecin pour savoir quelle quantité d'acétaminophène vous pouvez prendre par jour. L'acétaminophène peut prendre la forme d'une solution ou de gouttes buvables, d'un sirop, d'un comprimé, d'une capsule, d'un suppositoire, d'une solution intraveineuse, etc. Pour calculer la quantité d'acétaminophène que vous avez prise dans une journée, lisez l'étiquette de tous les produits pour savoir s'ils contiennent de l'acétaminophène. Prenez note de la quantité d'acétaminophène que renferme chaque dose et de la quantité d'acétaminophène que vous avez prise sur une période de 24 heures.

Consultez votre médecin avant d'utiliser OFIRMEV si :

- vous avez pris d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène au cours des 24 dernières heures;
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous souffrez d'une maladie du rein;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous souffrez de malnutrition;
- vous êtes allergique (hypersensible) à l'acétaminophène ou à tout autre ingrédient d'OFIRMEV;
- vous avez subi récemment une perte de sang;
- vous croyez être déshydraté;
- vous présentez une hypovolémie (diminution du volume sanguin);
- vous prenez de la warfarine (un médicament qui empêche le sang de coaguler);
- vous êtes enceinte.

Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée) : l'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves qui peuvent s'étendre à la bouche, aux lèvres, au visage, aux mains, au tronc, aux bras et aux jambes. Ces réactions peuvent mettre la vie en danger.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec OFIRMEV sont, entre autres :

- l'alcool, le probénécide, le salicylamide, les barbituriques, la zidovudine, la carbamazépine et l'isoniazide, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose qui peut modifier le métabolisme de l'acétaminophène et augmenter son risque de nuire au foie.
- L'utilisation prolongée d'acétaminophène par voie orale à une dose de 4 000 mg/jour a augmenté le temps requis pour que le sang coagule chez certains patients qui prenaient de la warfarine sodique comme anticoagulant.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

OFIRMEV doit être injecté par voie intraveineuse et ne peut être administré que par un professionnel de la santé. Vous ne devez pas prendre de médicaments en vente libre qui contiennent de l'acétaminophène pendant que vous recevez un traitement au moyen d'OFIRMEV.

Dose habituelle

- Adultes et adolescents pesant 50 kg et plus : 1 000 mg toutes les 6 heures ou 650 mg toutes les 4 heures.
- Adultes et adolescents pesant moins de 50 kg : 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 12,5 mg/kg toutes les 4 heures.
- Enfants de 2 à 12 ans : 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 12,5 mg/kg toutes les 4 heures.

L'emploi d'OFIRMEV n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Après un surdosage, les effets indésirables suivants peuvent survenir :

- nausées
- vomissements
- diaphorèse
- malaise général

Si ces effets se manifestent, demandez d'urgence des soins médicaux.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout autre médicament, OFIRMEV peut causer des effets indésirables, bien que ceux-ci ne surviennent pas chez tous les patients. Certains de ces effets touchent le système nerveux et d'autres touchent d'autres systèmes. Les effets indésirables le plus souvent signalés étaient les nausées, les vomissements, les maux de tête et la difficulté à dormir chez les adultes, et les nausées, les vomissements, la constipation, les démangeaisons cutanées, l'agitation et un affaïssement du poumon chez les patients édiatriques. Si vous avez des troubles médicaux, il est important d'en informer votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme ou effet		Communiquez avec votre médecin		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Courant	Aucun			
Peu courant	Après un surdosage, des nausées, des vomissements, une diaphorèse et un malaise général peuvent survenir		√	
	Choc anaphylactique (allergie violente immédiate)			√
	Hypotension (tension artérielle basse)		√	
	Neutropénie (diminution d'un type de globules blancs)		√	
	Urticaire (un type d'éruption cutanée)	√		
	Œdème angioneurotique (œdème d'un tissu comme les lèvres, les yeux, les articulations)		√	
	Détresse respiratoire		√	
	Thrombocytopénie (diminution des plaquettes dans le sang)		√	
Très rare	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée) : toute combinaison d'éruption cutanée qui démange, de rougeur, d'ampoules et de desquamation touchant la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, s'accompagnant de fièvre, de frissons, d'un mal de tête, de toux, de courbatures ou de douleur articulaire, d'un jaunissement de la peau ou des yeux, d'une urine foncée			√
	Lésions au foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Fréquence inconnue	Réaction allergique (se manifeste par des symptômes tels que : enflure du visage, des lèvres ou de la gorge, peau rouge et boursoufflée, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer ou respiration sifflante)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'OFIRMEV, veuillez communiquer avec votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

OFIRMEV doit être conservé à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le 1-866-234-2345 (numéro sans frais)
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au 1-866-678-6789 (numéro sans frais),
 - ou
 - Par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, Ontario, K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.ofirmev-ca.com>, ou en communiquant avec le promoteur, Mallinckrodt Hospital Products Inc. au : 1-855-399-6742.

Importé et distribué par: C.R.I., Dundas, Ontario L9H 7P3

Ce dépliant a été préparé par Mallinckrodt Hospital Products Inc.,
Bedminster, NJ 07921 U.S.A.

Dernière révision: 30 janvier 2018