

INFORMATION POSOLOGIQUE COMPLÈTE

TYLENOL[®] Régulier (DIN 00559393)
Comprimés d'acétaminophène USP à 325 mg

TYLENOL[®] Régulier, caplets (DIN 00723894)
Comprimés d'acétaminophène USP à 325 mg

TYLENOL[®] Extra fort (DIN 00559407)
Comprimés d'acétaminophène USP à 500 mg

TYLENOL[®] Extra fort, caplets (DIN 00723908)
Comprimés d'acétaminophène USP à 500 mg

TYLENOL[®], gélules (DIN 02407612)
Capsules d'acétaminophène à 325 mg

TYLENOL[®] Action rapide (DIN 00863270)
Comprimés d'acétaminophène USP à 500 mg

TYLENOL[®] Douleurs arthritiques 8 h (DIN 02238885)
Comprimés d'acétaminophène à libération prolongée à 650 mg

TYLENOL[®] Muscles et corps (DIN 02246060)
Comprimés à libération prolongée à 650 mg

TYLENOL[®] Enfants, comprimés à croquer (DIN 02241361)
Comprimés d'acétaminophène à 160 mg (gomme à bulles et raisin)

TYLENOL[®] VIT-FONDUS[®] Enfants (DIN 02347792)
Comprimés d'acétaminophène USP à 160 mg (raisin)

TYLENOL[®] Enfants (DIN 02046040)
Suspension d'acétaminophène USP à 160 mg/5 ml (fraise et banane, gomme à bulles, raisin, cerise – sans colorant, et petits fruits – sans colorant)

TYLENOL[®] Nourrissons (DIN 02046059)
Suspension d'acétaminophène à 80 mg/ml (cerise et raisin – sans colorant)

TYLENOL[®] Enfants, Dissolution facile (DIN 02517280)
Sachets de poudre d'acétaminophène à 160 mg (baie sauvage)

Analgésique / Antipyrétique

Cette information posologique est la propriété exclusive de Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc. Elle ne peut être reproduite, en tout ou en partie, sans l'autorisation écrite de Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc.

Soins-santé grand public McNeil,
division de Johnson & Johnson Inc.,

Date de rédaction :

88 McNabb Street
Markham (Ontario)
L3R 5L2

2 septembre 2005

Date de révision :
15 juin 2021

N° de contrôle :

TYLENOL®

Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc.

Acétaminophène

Analgésique – Antipyrétique

RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Renseignements sur le produit

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients inactifs d'importance clinique
Orale	Suspension à 80 mg/1 ml	Sans alcool, gluten, lactose, saccharose, sulfite, ni tartrazine <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients inactifs, voir « Présentation, composition et conditionnement ».</i>
Orale	Suspension à 160 mg/5 ml	Sans alcool, gluten, lactose, saccharose, sulfite, ni tartrazine <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients inactifs, voir « Présentation, composition et conditionnement ».</i>
Orale	Comprimé à 160 mg	Vit-fondus : sans gluten, saccharose, ni tartrazine; contient du lactose <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients inactifs, voir « Présentation, composition et conditionnement ».</i>
Orale	Comprimé à 160 mg	Comprimés à croquer (raisin et gomme à bulles) : sans aspartame, gluten, lactose ni tartrazine; contient du dextrose <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients inactifs, voir « Présentation, composition et conditionnement ».</i>
Orale	Comprimé, caplet et gélule à 325 mg	Sans gluten, lactose, ni tartrazine <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients inactifs, voir « Présentation, composition et conditionnement ».</i>
Orale	Comprimé, caplet et gélule à 500 mg	Sans gluten, lactose, ni tartrazine <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients inactifs, voir « Présentation, composition et conditionnement ».</i>
Orale	Caplet à 650 mg (325 mg à libération immédiate/325 mg à libération prolongée)	Sans gluten, lactose, ni tartrazine <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients inactifs, voir « Présentation, composition et conditionnement ».</i>
Orale	Poudre à 160 mg par sachet	Sans saccharose; contient du sucralose et du xylitol <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients inactifs, voir « Présentation, composition et conditionnement ».</i>

Indications et usage clinique : Comme analgésique-antipyrétique pour le soulagement temporaire de la douleur d'intensité légère à modérée provoquée par de nombreuses affections comme la douleur musculosquelettique, ainsi que d'autres affections douloureuses telles que la céphalée (y compris les maux de tête dus à la migraine

d'intensité légère à modérée et à la tension), l'otalgie, les lombalgies, les douleurs arthritiques, la dysménorrhée, les myalgies et les névralgies. L'acétaminophène est également indiqué pour l'abaissement symptomatique de la fièvre provoquée par le rhume simple, la grippe et d'autres infections virales ou bactériennes.

Contre-indications : Hypersensibilité à l'acétaminophène ou aux ingrédients de cette formulation (voir Présentation, composition et conditionnement). Les réactions allergiques (sous forme d'éruption cutanée) ou des cas de patients hypersensibles à l'acétaminophène ont rarement été signalés. En règle générale, on maîtrise ces manifestations par l'arrêt du médicament et, le cas échéant, par un traitement symptomatique. Ne pas prendre en même temps que d'autres médicaments qui contiennent de l'acétaminophène.

Mises en garde et précautions :

Généralités :

Les adultes et les enfants de 12 ans et plus doivent s'abstenir d'utiliser plus de 4 g d'acétaminophène par jour ou d'utiliser plus d'un médicament à base d'acétaminophène à la fois. Les enfants de moins de 12 ans ne doivent pas recevoir plus que la dose quotidienne maximale indiquée sur l'étiquette du produit. Ces limites incluent les associations de produits à base d'acétaminophène.

Surdosage : Un surdosage (prendre plus que la dose recommandée) peut causer des lésions hépatiques. En cas de surdosage, obtenir de l'aide médicale immédiatement. Il est essentiel d'obtenir immédiatement des soins médicaux pour les adultes et les enfants, même en l'absence de symptômes.

Tenir hors de la portée des enfants les produits à base d'acétaminophène.

Les personnes qui consomment régulièrement de fortes quantités d'alcool ou qui souffrent d'une maladie hépatique doivent demander à leur médecin si elles devraient prendre de l'acétaminophène ou tout autre analgésique ou antipyrétique. Le médecin devra surveiller étroitement l'emploi de l'acétaminophène chez les patients qui souffrent d'une grave affection des reins ou du foie ou en présence d'alcoolisme chronique. Le médecin devra aviser ses patients qui consomment régulièrement de fortes quantités d'alcool de ne pas dépasser le schéma posologique de l'acétaminophène recommandé car cela pourrait accroître le risque d'effet hépatique toxique.

On doit conseiller aux patients de cesser l'emploi du produit et de consulter un médecin en cas de rougeur ou d'œdème au foyer de la douleur, si les symptômes ne s'atténuent pas ou s'aggravent, si la douleur ou la fièvre persiste ou s'aggrave, si de nouveaux symptômes apparaissent, notamment une fièvre élevée, une éruption cutanée, des démangeaisons ou une céphalée persistante, car ces symptômes pourraient être le signe d'une affection grave nécessitant une consultation médicale.

Il faut s'abstenir de prendre de l'acétaminophène pendant plus de 5 jours contre la douleur, pendant plus de 3 jours contre la fièvre ou si de nouveaux symptômes apparaissent, sans au préalable consulter un médecin.

Fonction hépatique :

On observe que le métabolisme plus lent de l'acétaminophène, l'activité accrue du système enzymatique du cytochrome P450 ou les réserves épuisées de glutathion sont, en théorie, des facteurs de risque pouvant provoquer l'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène chez les patients qui souffrent d'une affection chronique du foie. Cependant, on a étudié l'utilisation de l'acétaminophène chez des adultes et des enfants présentant une vaste gamme d'affections hépatiques, y compris des variantes de cirrhose, d'hépatite (y compris l'hépatite C), de transformation nodulaire, de fibrose hépatique congénitale et de déficience en α 1-antitrypsine. On n'a décelé dans aucune de ces affections un risque accru d'hépatotoxicité lié aux doses d'acétaminophène présentement recommandées. Par contre, ces études n'étaient pas suffisamment soutenues pour établir, de façon définitive, le degré de risque qui s'y rattache. Les personnes souffrant d'une maladie hépatique doivent consulter un médecin avant l'emploi.

Forrest¹ a comparé le métabolisme de l'acétaminophène suivant l'administration d'une dose unitaire de 1500 mg à des patients en bonne santé, à des patients atteints d'une affection légère du foie et à des patients présentant une affection hépatique grave. Sur une période de 24 heures, il n'y avait pas eu dans l'ensemble de différences importantes dans les excréctions urinaires d'acétaminophène et de glucuronide, de sulfate, de cystéine et des conjugués d'acide mercapturique, ce qui prouve que le métabolisme de l'acétaminophène était similaire à celui des sujets en bonne santé. Par contre, la demi-vie d'élimination était considérablement plus longue chez les patients souffrant d'une maladie hépatique grave.

On a également étudié l'utilisation de l'acétaminophène chez des enfants atteints d'une maladie du foie. Après l'administration d'une dose unitaire (10 mg/kg) d'acétaminophène, les profils pharmacocinétiques des patients pédiatriques souffrant d'une affection hépatique légère, modérée ou grave ne différaient pas sensiblement². Même si la demi-vie plasmatique de l'acétaminophène a été prolongée chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave, il n'y avait pas d'écarts importants dans les excréctions urinaires d'acétaminophène ou de ses conjugués chez les enfants sur une période de 36 heures.

Aux doses actuellement recommandées, l'acétaminophène constitue un choix analgésique convenable pour les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique stable si on l'utilise sous surveillance médicale.

L'acétaminophène peut provoquer de l'hépatotoxicité dans des situations de surdosage volontaire (p. ex., tentative de suicide), de surdosage involontaire (p. ex., surdosage survenant lorsque le soulagement de la douleur n'est pas suffisant), d'utilisation simultanée de préparations multiples à base d'acétaminophène, de surdosage accidentel ou, dans des cas très rares, suivant l'administration des doses recommandées, bien que la causalité n'ait pas encore été déterminée. La réaction hépatotoxique peut être sévère et

mettre en jeu la vie du patient. Parmi les symptômes qui peuvent se manifester au stade précoce d'un surdosage hépatotoxique, on dénote la nausée, les vomissements, la diaphorèse, la léthargie et un état de malaise général. Faute de traitement approprié, ces symptômes peuvent dégénérer en douleurs du quadrant supérieur, en état de confusion ou de stupeur ou en séquelles de nécrose hépatique, telles que la jaunisse, les troubles de la coagulation, l'hypoglycémie et l'encéphalopathie. Une insuffisance rénale et une myocardiopathie peuvent également se produire. En cas de surdosage avéré ou soupçonné, il faut administrer un traitement à la N-acétylcystéine dans les plus brefs délais (voir SURDOSAGE), même en l'absence de symptômes évidents. Si on n'administre pas promptement un traitement par la N-acétylcystéine contre l'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène, il pourrait se produire une insuffisance rénale qui nécessiterait une transplantation hépatique ou qui pourrait entraîner la mort.

Consommation abusive d'alcool : La consommation abusive d'alcool peut accroître le risque d'hépatotoxicité associé au surdosage par l'acétaminophène (cas aigu ou chronique)³⁻⁵.

Selon des données prospectives provenant de Kuffner^{5,6}, les alcooliques chroniques peuvent consommer les doses recommandées d'acétaminophène sans que leur risque d'atteinte hépatique ne soit accentué. Lors de ces études prospectives, contrôlées par placebo, les chercheurs ont évalué un groupe d'alcooliques actifs chez qui prévalait une forte tendance à la malnutrition. Les participants de l'étude ont soudainement cessé leur consommation journalière d'alcool et ont pris de l'acétaminophène le lendemain. En théorie, ce contraste aurait dû rendre les participants plus susceptibles aux effets de l'acétaminophène puisque chez eux le cytochrome CYP2E1 aurait subi une induction maximale par l'alcool et que l'alcool ne serait plus présent dans l'organisme pour entrer en compétition avec l'acétaminophène en ce qui concerne le métabolisme par le cytochrome CYP2E1. Il n'y avait pas de différences statistiques importantes quant aux valeurs moyennes de l'AST (aspartate transférase), de l'ALT (alanine transférase) ou du RIN (rapport international normalisé) chez les sujets alcooliques ayant reçu 4 g d'acétaminophène par jour, comparativement aux sujets recevant un placebo. En outre, les chercheurs ont effectué une analyse auprès des sujets souffrant de malnutrition; celle-ci ne démontrait aucune hausse des taux d'AST ou d'ALT chez ces sujets. Parmi les limites de l'étude, soulignons une durée restreinte de 2 jours et l'exclusion de sujets présentant des élévations préexistantes d'AST ou d'ALT supérieures à 120 U/L. En outre, les résultats de l'étude n'écartent pas la possibilité d'une réaction idiosyncrasique du foie.

Fonction rénale :

Selon les données cliniques dont nous disposons, il est possible d'administrer de l'acétaminophène à des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique sans ajustement de la dose. Martin⁷ a découvert que les patients atteints d'une affection rénale chronique présentaient de plus fortes concentrations sériques d'acétaminophène et de métabolites inactifs de glucuronide et de sulfate que les sujets en bonne santé lorsqu'on répétait la dose d'acétaminophène jusqu'à dix jours.

Plusieurs études sur l'administration de doses unitaires révèlent des accumulations de métabolites d'acétaminophène chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique modérée et chez des patients anéphriques⁸⁻¹⁰ pour qui l'hémodialyse semblait être la principale voie d'élimination¹¹.

Dans ces cas, il faudrait déconseiller la consommation régulière d'acétaminophène. Si l'acétaminophène est indiqué à des fins médicales, son utilisation à long terme devrait être suivie par un médecin.

Dans un énoncé de principes publié par la *National Kidney Foundation* (NKF) des États-Unis, on note que les médecins recommandent en premier recours l'acétaminophène aux patients atteints d'insuffisance rénale en raison des complications associées aux saignements provoqués par la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) chez ces personnes¹². La NKF a recommandé l'acétaminophène comme analgésique non narcotique à privilégier aux fins d'usage périodique chez les patients atteints d'une maladie rénale sous-jacente.

Appareil tégumentaire : Dans de très rares cas, de graves réactions cutanées, comme la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalées chez des patients prenant de l'acétaminophène. On doit informer les patients des signes de réactions cutanées graves, et ils doivent cesser l'emploi du médicament dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Populations particulières :

En dépit des précautions qui s'imposent, l'acétaminophène constitue un choix analgésique qui convient à la majorité des sous-populations de patients qui courent un risque accru de réactions indésirables associées à l'utilisation d'analgésiques. Ces sous-populations comprennent les patients asthmatiques, les personnes âgées, les patients qui prennent simultanément de nombreux médicaments sur ordonnance, ceux qui suivent une anticoagulothérapie, les femmes qui allaitent ainsi que les patients qui souffrent d'alcoolisme chronique ou d'une maladie hépatique ou rénale grave.

D'après les résultats d'études cliniques bien conçues, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose d'acétaminophène pour éviter le risque potentiel accru de toxicité chez les personnes âgées et les adultes obèses. De plus, sur la base des preuves existantes, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie des patients atteints d'une maladie rénale chronique ou d'une maladie hépatique chronique stable.

Patients âgés : L'acétaminophène administré aux doses actuellement recommandées peut être utilisé en toute sécurité par les personnes âgées. D'après les résultats issus d'études cliniques bien conçues, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose d'acétaminophène pour éviter le risque potentiel accru de toxicité. Dans une étude métabolique exhaustive menée par Miners¹³, la formation et la clairance du glucuronide et des conjugués de glutathion étaient les mêmes chez les jeunes patients et les personnes âgées, bien que la clairance du sulfoconjugué et de l'acétaminophène inchangé ait été réduite. Cette

conclusion offre des données scientifiques prospectives selon lesquelles la quantité d'acétaminophène, métabolisée par la voie oxydative qui est la source de l'intermédiaire hautement réactif, le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine), n'augmente pas avec l'âge. Récemment, Bannwarth¹⁴ a évalué la pharmacocinétique des doses multiples d'acétaminophène chez des personnes âgées. Après sept jours de doses répétées, l'acétaminophène ne s'est pas accumulé dans le plasma et sa demi-vie d'élimination était la même que celle qui a été signalée chez les jeunes adultes.

Les personnes âgées qui nécessitent un traitement de plus de 5 jours devraient consulter leur médecin pour qu'il suive de près l'évolution de leur état. Cependant, aucune diminution de la dose recommandée n'est requise. Les lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur chronique chez les personnes âgées, émises par l'*American Geriatrics Society*¹⁵, recommandent l'acétaminophène comme médicament à privilégier pour le soulagement des douleurs musculosquelettiques d'intensité légère à modérée moyennant une dose maximale qui ne dépasse pas 4000 mg par jour. L'utilisation de l'acétaminophène par les personnes âgées est sûre, tel qu'indiqué sur l'étiquette du produit.

Déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) : Aux doses thérapeutiques, l'acétaminophène ne raccourcit pas la durée de vie des érythrocytes^{16,17} et ne produit aucune destruction cliniquement notable des globules rouges circulants¹⁸.

Adultes obèses : D'après les résultats issus d'études cliniques bien conçues, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose d'acétaminophène pour éviter le risque potentiel accru de toxicité. O'Shea et ses collègues¹⁹ ont étudié la pharmacocinétique de la chlorzoxazone (un marqueur potentiel de l'activité du CYP2E1) dans le but d'évaluer l'effet de l'obésité sur l'activité du CYP2E1. Les auteurs ont conclu que le cytochrome CYP2E1 est induit chez les adultes obèses, ce qui pourrait avoir une influence sur la voie métabolique empruntée par un bon nombre de médicaments métabolisés par le cytochrome CYP2E1, y compris l'acétaminophène. Cependant, les données pharmacocinétiques relatives à la prise d'acétaminophène ont été étudiées chez des adultes obèses²⁰. Lors d'une étude prospective, une dose de 650 mg d'acétaminophène a été administrée par perfusion intraveineuse à des hommes obèses (297 lb), à des femmes obèses (193 lb), à des sujets témoins de sexe masculin (155 lb) et de sexe féminin (121 lb). Le volume de distribution de l'acétaminophène, calculé d'après le poids corporel total, était légèrement plus faible chez les adultes obèses. Et plus important encore, il n'y avait pas de différence parmi les sujets des divers groupes relativement à la demi-vie et à la clairance métabolique calculée en fonction du poids corporel total.

Femmes enceintes et qui allaitent

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'emploi de produits contenant de l'acétaminophène chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Effets indésirables :

Effets sur le système nerveux central : L'acétaminophène, administré aux doses recommandées, n'a aucun effet évident sur le fonctionnement du système nerveux

central²¹. Dans les cas de surdosage par l'acétaminophène, les effets sur le système nerveux central sont rares.

Effets gastro-intestinaux : L'acétaminophène, administré aux doses recommandées, ne cause pas d'irritation ou d'érosion gastrique, de pertes sanguines gastro-intestinales occultes ou manifestes, ni d'ulcères^{22,23}.

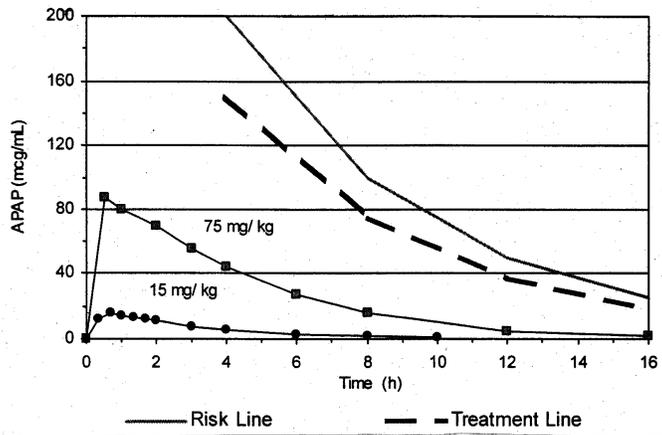
Blot et McLaughlin²⁴ ont effectué une analyse indépendante des données relatives aux cas-témoins provenant d'une étude réalisée par l'*American College of Gastroenterology*. Le risque de saignements gastro-intestinaux a doublé, voire triplé, parmi les utilisateurs récents d'AAS (acide acétylsalicylique), d'ibuprofène et d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) aux doses recommandées pour les produits en vente libre. Ce risque était également lié à la dose. Par contre, l'utilisation de l'acétaminophène n'était pas associée à un risque accru de saignements gastro-intestinaux.

Effets hématologiques : L'acétaminophène n'a aucun effet immédiat ou retardataire sur l'hémostase des petits vaisseaux sanguins, tel que mesuré par le temps de saignement. Chez des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose unique d'acétaminophène (975 ou 1950 mg) ou des doses multiples d'acétaminophène (1950 mg par jour pendant 6 semaines), aucun changement n'a été décelé dans le temps de saignement ou dans l'agrégation plaquettaire²⁵. En outre, dans une autre étude, une dose unique de 1000 mg d'acétaminophène a été administrée à des volontaires en bonne santé et n'a pas influé sur le temps de saignement ou l'agrégation plaquettaire²⁶. Chez des patients atteints d'hémophilie qui suivaient un traitement aux doses multiples d'acétaminophène, aucun changement important n'a été observé en ce qui concerne le temps de saignement^{27,28}.

Des réactions hématologiques, y compris la thrombocytopénie, la leucopénie, la pancytopénie, la neutropénie et l'agranulocytose, ont été signalées, bien que leur incidence ait été rare et que leur causalité n'ait pas été établie.

Effets hépatiques : Pour illustrer la marge d'innocuité de l'acétaminophène relativement aux doses suprathérapeutiques, la Figure 1 présente une comparaison des concentrations sériques d'acétaminophène enregistrées au fil du temps pour une dose standard de 15 mg/kg et pour une dose 5 fois plus élevée que la dose standard (75 mg/kg). Les concentrations sériques sont indiquées par une ligne représentant le risque d'hépatotoxicité et le traitement sur le nomogramme de Rumack-Matthew, conçu pour la prise en charge des surdosages aigus. Les concentrations sériques moyennes de cette dose suprathérapeutique se situent en tout temps bien au-dessous des lignes du nomogramme qui représentent le risque d'hépatotoxicité et le traitement. Par contre, pour minimiser le risque d'effets indésirables, il ne faut jamais dépasser la dose maximale recommandée.

Figure 1 : Données moyennes pour une dose standard (1 g, 15 mg/kg) et pour une dose plus élevée (5,6 g, 75 mg/kg) par rapport aux courbes du risque et du traitement sur le nomogramme de l'acétaminophène.



Time (h) = Temps (h)

Risk Line = Courbe du risque

Treatment Line = Courbe de traitement

APAP (mcg/ml) = Acétaminophène ($\mu\text{g/ml}$)

Un surdosage par l'acétaminophène peut provoquer une hépatotoxicité. Chez les adultes et les adolescents, l'hépatotoxicité peut se manifester après l'ingestion de doses d'acétaminophène supérieures à 150 mg/kg sur une période de 8 heures ou moins. Les cas de décès sont peu fréquents (moins de 3 à 4 % des cas non traités dans lesquels les concentrations sériques dépassent la ligne du traitement) et rares pour les surdoses inférieures à 7,5 g. Chez les enfants, il est peu probable que des quantités inférieures à 150 mg/kg entraînent une hépatotoxicité.

Tant chez les adultes que chez les enfants, la toxicité associée à l'acétaminophène est normalement attribuable à l'ingestion de quantités médicamenteuses nettement supérieures à la marge posologique recommandée. L'hépatotoxicité, allant d'une élévation transitoire aiguë de la transaminase à une insuffisance hépatique fulminante mortelle, est la conséquence la plus courante des surdosages cliniques importants²⁹.

Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo, on a administré à des adultes en bonne santé 4, 6 et 8 g/jour d'acétaminophène sur une période de 3 jours³⁰. Les concentrations plasmatiques n'ont pas révélé d'accumulation du médicament après des doses répétées. Sur le plan clinique, toutes les doses ont été bien tolérées par les sujets et les valeurs relatives à l'aminotransférase sont restées dans les limites de la normale pendant toute l'étude. Ces données renseignent sur la marge d'innocuité, mais ne prétendent pas corroborer des posologies supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée de 4 g.

Un rapport laisse entendre que l'hépatotoxicité survenant après l'administration de doses supérieures aux doses recommandées d'acétaminophène peut être accentuée par un jeûne prolongé ou l'usage abusif chronique d'alcool³¹.

Consommation aiguë d'alcool : La consommation aiguë d'alcool fait référence à son usage occasionnel ou intermittent. Lorsqu'ils sont consommés ensemble, l'alcool se met en compétition avec l'acétaminophène pour le CYP2E1; celui-ci accepte plus facilement l'alcool que l'acétaminophène. Ainsi, une moindre quantité de NAPQI est produite³². En présence d'alcool, il se peut que l'acétaminophène se dirige vers les voies de glucuronidation et de sulfatation. Le résultat global obtenu serait la transformation potentielle d'un plus faible pourcentage d'acétaminophène que d'habitude en NAPQI, l'intermédiaire toxique³³. La production du NAPQI dépasse les valeurs de départ jusqu'à 18 à 24 heures après l'élimination de l'éthanol de l'organisme. Chez les adultes en bonne santé prenant les doses normales recommandées qui figurent sur l'étiquette des produits à base d'acétaminophène, la hausse temporaire de la production du NAPQI recevra amplement l'accommodation requise par les réserves normales de glutathion dans le foie.

Hypersensibilité : Les réactions d'hypersensibilité sont rares et peuvent se manifester sous forme d'éruptions cutanées, d'urticaire, de dyspnée, d'hypotension, d'œdème laryngé, d'œdème de Quincke, de bronchospasmes ou d'anaphylaxie. On a rarement signalé une réactivité croisée chez les personnes hypersensibles à l'AAS. Si l'on soupçonne la présence d'une réaction d'hypersensibilité, il faut arrêter d'utiliser le médicament.

Effets rénaux : On a signalé des cas de néphrotoxicité aiguë suite à des surdoses massives comme séquelle d'une insuffisance hépatique ou, quelquefois, en l'absence d'une insuffisance hépatique³⁴.

Les données cliniques permettent de conclure que l'acétaminophène administré aux doses recommandées n'est pas néphrotoxique²¹.

Certaines études laissent entendre qu'il existe un lien entre l'utilisation chronique, à long terme, de l'acétaminophène et les effets rénaux. Les résultats sont toutefois contradictoires, en raison de des erreurs de mémoire et des difficultés à déterminer si l'utilisation de l'analgésique avait précédé ou suivi l'apparition d'une affection rénale³⁵⁻⁴⁰.

Les études cas-témoins permettent de croire qu'il existe un lien ténu entre l'utilisation habituelle de l'acétaminophène et la prévalence d'une insuffisance rénale chronique et l'insuffisance rénale terminale¹². L'exposé de principes de la *National Kidney Foundation* des États-Unis conclut que l'acétaminophène a été recommandé comme traitement de premier recours par les médecins à des patients souffrant d'insuffisance rénale et que rien ne prouve que le recours occasionnel à l'acétaminophène soit responsable d'une atteinte rénale. Dans cet exposé, l'acétaminophène a été recommandé comme analgésique non narcotique de choix pour usage épisodique chez les patients atteints d'une maladie rénale sous-jacente.

Populations particulières :

Enfants : Lesko et Mitchell⁴¹ ont recruté plus de 84 000 enfants fébriles dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par l'acétaminophène, dans le but d'évaluer les risques de réactions indésirables rares, mais graves, suivant l'utilisation de la forme pédiatrique d'ibuprofène. Parmi les enfants inclus dans cette étude, 28 130 ont reçu de l'acétaminophène et aucun sujet n'a souffert d'anaphylaxie, ni présenté d'effets gastro-intestinaux ou rénaux graves.

Femmes enceintes ou qui allaitent : Comme pour tout médicament, il est recommandé aux femmes enceintes ou qui allaitent de consulter un médecin avant de prendre ce médicament.

Femmes enceintes : Les risques liés à la grossesse comportent plusieurs facteurs. L'information présentée ne peut remplacer la consultation directe entre le médecin et sa patiente. Il semblerait que l'acétaminophène ne soit pas tératogène chez l'humain. Cependant, les études existantes n'ont pas évalué l'effet de doses très élevées. Dans le cadre du *Motherisk Collaborative Perinatal Project*, on a surveillé 50 282 paires mère-enfant, dont 226 ont été exposées à l'acétaminophène au cours du premier trimestre et 781 avaient pris de l'acétaminophène à un moment quelconque au cours de la grossesse. Aucune des données recueillies n'indiquait un lien entre la consommation d'acétaminophène et l'apparition de malformations majeures ou mineure⁴². Dans une étude de surveillance menée entre 1985 et 1992 auprès d'habitants du Michigan couverts par le programme Medicaid et ayant notamment porté sur 229 101 grossesses menées à terme, 9146 nouveau-nés avaient été exposés à l'acétaminophène au cours du premier trimestre⁴². Les données recueillies ne corroborent pas l'existence d'un lien entre l'utilisation de l'acétaminophène et les malformations congénitales. Une autre étude de cohorte, fondée sur la surveillance d'ordonnances, n'a relevé aucun risque additionnel de malformations ni aucune indication que l'acétaminophène aurait des effets sur la croissance du fœtus⁴³. Enfin, dans le cadre d'une étude plus vaste, 697 femmes ont pris de l'acétaminophène avec ou sans codéine au cours du premier trimestre. Aucun risque tératogène n'a été relevé⁴⁴.

Une étude prospective a porté sur l'issue de la grossesse de 300 femmes qui s'étaient auto-administré une surdose d'acétaminophène, seul ou sous forme d'un médicament d'association. L'exposition au surdosage concernait tous les trimestres de la grossesse. La majorité des grossesses ont eu une issue normale. Le taux de malformations était compris dans l'intervalle attendu. On n'a mis en évidence aucun lien évident entre le moment de l'exposition et celui de l'accouchement. Les auteurs en ont conclu que le surdosage d'acétaminophène ne constitue pas une indication pour l'interruption de grossesse⁴⁵.

Dans une étude de suivi à long terme sur le développement⁴⁶, l'acétaminophène n'a pas eu d'incidence néfaste sur le QI ou d'autres paramètres du comportement sur les enfants âgés de quatre ans. De plus, la taille, le poids et la circonférence de la tête n'ont pas été affectés par l'exposition à l'acétaminophène in utero.

Contrairement à l'AAS, qui exerce un effet important et démontré sur la fonction plaquettaire, il ne semble pas y avoir de risque d'hémorragie associé à l'acétaminophène utilisé au terme de la grossesse^{47,48}.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves attestant que l'acétaminophène a un effet tératogène lorsqu'on suit correctement la posologie recommandée. Toutefois, les données relatives aux fortes doses quotidiennes ininterrompues d'acétaminophène sont inadéquates et son profil d'innocuité pendant la grossesse n'a pas été établi.

Femmes qui allaitent : Après une dose thérapeutique habituelle, l'acétaminophène est excrété en très faibles concentrations dans le lait maternel. D'après certains rapports publiés⁴⁹⁻⁵², le degré d'exposition des nourrissons se situe à tout au plus 4,5 % de la dose pédiatrique administrée à des fins thérapeutiques, calculée selon le poids de l'enfant. De plus, selon l'*American Academy of Pediatrics*, l'utilisation de l'acétaminophène est compatible avec l'allaitement⁵³.

Données postcommercialisation

Les effets indésirables identifiés en postcommercialisation à l'emploi du paracétamol apparaissent au Tableau 2. La fréquence des effets indésirables est présentée selon la convention suivante :

Très fréquent	1/10
Fréquent	1/100 et < 1/10
Peu fréquent	1/1000 et < 1/100
Rare	1/10 000 et < 1/1000
Très rare	< 1/10 000
Fréquence inconnue	(ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Tableau 2 : Effets indésirables identifiés en postcommercialisation à l'emploi de doses thérapeutiques d'acétaminophène, par catégorie de fréquence estimée à partir des taux de rapports spontanés*

Classe de systèmes et d'organes Fréquence	Effet indésirable – Terme privilégié
Investigations	
Très rare	Élévation des transaminases [†]
Troubles du système immunitaire	
Très rare	Réaction anaphylactique
Très rare	Hypersensibilité
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	
Très rare	Éruption fixe
Très rare	Urticaire
Très rare	Éruption prurigineuse
Très rare	Éruption

†De faibles élévations des transaminases peuvent se produire chez certains patients prenant de l'acétaminophène aux doses recommandées qui figurent sur l'étiquette; ces élévations ne s'accompagnent pas d'insuffisance hépatique et disparaissent généralement avec la poursuite ou l'arrêt du traitement par l'acétaminophène.

Interactions médicamenteuses :

Analgsiques

La prudence est recommandée lorsque des analgsiques sont utilisés en association, en raison d'une hausse potentielle des effets indésirables (p. ex., néphrotoxicité, lésions gastro-intestinales, saignements).

Alcool : Les résultats obtenus d'études portant sur le métabolisme de doses d'acétaminophène allant jusqu'à 20 mg/kg chez des alcooliques chroniques et d'une étude sur les effets de l'administration de 4000 mg par jour d'acétaminophène sur une période de 48 heures à des alcooliques chroniques en désintoxication ont produit des résultats inégaux quant aux effets sur la pharmacocinétique de ce médicament. De plus, les tests du fonctionnement hépatique n'ont révélé aucun signe de réactions indésirables^{3-6,54,55}.

Anticoagulants oraux : On a signalé occasionnellement que des patients prenant des anticoagulants de type coumarinique en concomitance avec des doses régulières d'acétaminophène connaissent des élévations imprévues du RIN. Le médecin doit être en mesure de reconnaître ce potentiel d'interaction et de suivre de près le RIN de ces patients une fois le traitement établi. De nombreux facteurs, notamment le régime alimentaire, les médicaments, les conditions environnementales et physiques, peuvent influencer sur la réponse du patient à l'anticoagulothérapie⁵⁶. Plusieurs rapports laissent croire que l'acétaminophène est en mesure de produire de l'hypoprothrombinémie (élévation du RIN ou du temps de prothrombine) lorsqu'il est administré avec des dérivés de la coumarine⁵⁷⁻⁵⁹. Dans d'autres études, le temps de prothrombine est resté inchangé⁶⁰⁻⁶². En règle générale, les modifications signalées étaient d'une importance clinique restreinte. Cependant, il faudrait effectuer périodiquement une évaluation du temps de prothrombine lorsque ces agents sont administrés en concomitance.

Dans la période qui suit immédiatement le renvoi du patient à la maison ou au moment où d'autres médicaments sont administrés, arrêtés ou consommés régulièrement, il est important de surveiller la réponse du patient à l'anticoagulothérapie et de faire réévaluer le temps de prothrombine et le RIN⁵⁶. En dépit de son potentiel d'interaction, l'acétaminophène est l'analgsique en vente libre le moins apte à interagir avec l'anticoagulothérapie. Il demeure donc l'analgsique en vente libre à privilégier pour les traitements concomitants.

On doit aviser les patients qui prennent de la warfarine (anticoagulant) ou d'autres dérivés coumariniques de consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre de l'acétaminophène.

Anticonvulsivants : Certains rapports semblent indiquer que les patients qui suivent un traitement anticonvulsivant à long terme et qui prennent une surdose d'acétaminophène peuvent courir un risque accru d'hépatotoxicité en raison du métabolisme accéléré de l'acétaminophène^{63,64}. Les données dont nous disposons sont contradictoires. Une étude rétrospective de sept ans sur les hospitalisations associées aux surdosages par l'acétaminophène indique que le taux de mortalité global n'était pas sensiblement différent chez les patients qui prenaient des anticonvulsivants concomitants⁶⁵.

Hydantoïnes : L'administration orale de doses thérapeutiques habituelles d'acétaminophène et d'hydantoïnes ne requiert généralement aucun réglage posologique ni surveillance particulière. Les études pharmacocinétiques indiquent que la phénytoïne induit principalement la glucuronidation, alors que les métabolites dérivés du glutathion n'augmentent pas chez les patients qui suivent un traitement chronique par la phénytoïne⁶⁶. De plus, des données démontrent que la phénytoïne est métabolisée principalement par le CYP2C9 et le CYP2C19⁶⁷, alors que l'acétaminophène est surtout métabolisé par le CYP2E1⁶⁸. Ces données indiquent qu'il n'existe pas de risque accru d'hépatotoxicité liée à l'acétaminophène chez les patients suivant un traitement chronique aux hydantoïnes, à condition que les doses recommandées d'acétaminophène soient respectées.

Carbamazépine : L'administration orale de doses thérapeutiques habituelles d'acétaminophène et de carbamazépine ne requiert généralement aucun réglage posologique. La carbamazépine est principalement métabolisée par le CYP3A4⁶⁷, alors que l'acétaminophène est surtout métabolisé par le CYP2E1. On ignore s'il existe un risque accru lié à un surdosage par l'acétaminophène chez les patients qui suivent un traitement chronique à la carbamazépine.

Diﬂunisal : D'après une mise en garde figurant dans la documentation professionnelle du fabricant du diﬂunisal, l'administration concomitante de diﬂunisal et d'acétaminophène a accru d'environ 50 % les concentrations plasmatiques d'acétaminophène chez des volontaires en bonne santé⁵⁶. L'acétaminophène n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques du diﬂunisal. L'importance clinique de ces conclusions n'a pas été établie. Cependant, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le diﬂunisal et l'acétaminophène en concomitance et les patients qui suivent ce type de traitement doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Isoniazide : Certains rapports permettent de croire que les patients qui suivent un traitement chronique à l'isoniazide peuvent courir le risque de présenter une hépatotoxicité liée au surdosage d'acétaminophène⁶⁹⁻⁷¹. Puisque les patients qui prennent de l'isoniazide peuvent présenter des effets hépatiques attribuables à l'isoniazide administré seul, les données provenant de rapports de cas individuels n'élucident pas si l'administration chronique d'isoniazide peut majorer le risque de toxicité associée à l'acétaminophène. L'isoniazide est métabolisé principalement par le CYP2E1^{72,73} et a un effet inducteur sur le CYP2E1^{63,72,74,75}. Les études effectuées sur des sujets en bonne santé démontrent que l'isoniazide inhibe la formation du métabolite toxique, la NAPQI,

lorsqu'il est administré en concomitance avec de l'acétaminophène. Par contre, l'isoniazide augmente la formation de NAPQI quand l'acétaminophène est administré un jour après l'arrêt de l'isoniazide^{76,77}. Il est donc peu probable que l'utilisation concomitante d'isoniazide potentialise le risque d'hépatotoxicité associé à l'acétaminophène à condition que les doses recommandées soient respectées. L'induction du CYP2E1 par l'isoniazide est de courte durée, durant seulement 12 à 48 heures après l'arrêt de l'isoniazide^{77,78}. C'est pendant cette période que la toxicité associée à une surdose par l'acétaminophène pourrait être potentialisé.

Posologie et administration :

Libération immédiate :

Adultes et enfants de 12 ans et plus

Comprimés/caplets/gélules à 325 mg : 1 comprimé/caplet/gélule toutes les 4 à 6 heures. Si la douleur ou la fièvre persistent après avoir pris 1 comprimé/caplet/gélule, prendre 2 comprimés/caplets/gélules à la prochaine dose. Ne pas prendre plus de 12 comprimés/caplets/gélules par période de 24 heures.

Caplets et comprimés à 500 mg : 500 mg à 1000 mg toutes les 4 à 6 heures, au besoin, sans dépasser 1000 mg par dose unitaire. Ne pas dépasser 4000 mg d'acétaminophène (en doses fractionnées) par période de 24 heures.

Les doses peuvent être administrées avec ou sans aliments.

Enfants de moins de 12 ans : 10 à 15 mg/kg toutes les 4 à 6 heures, au besoin, sans dépasser 50 à 75 mg/kg par période de 24 heures. Enfants de plus de 53 kg : ne pas dépasser la dose quotidienne maximale de 4000 mg d'acétaminophène. Sinon, les doses unitaires suivantes (voir Tableau 3) peuvent être administrées toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 5 doses par période de 24 heures. Les doses peuvent être administrées avec ou sans aliments (c.-à-d. lait, préparation pour nourrissons, jus, etc.). Il est préférable d'établir la dose en fonction du poids et non de l'âge.

Libération prolongée :

Comprimés TYLENOL® Douleurs arthritiques 8 h, à libération prolongée :

Adultes et enfants de 12 ans et plus : 2 caplets à libération prolongée (1300 mg) toutes les 8 heures, sans dépasser 6 caplets (3900 mg) par période de 24 heures. Avaler chaque caplet en entier, avec de l'eau et à jeun. Ne pas écraser, mâcher ou dissoudre le caplet.

Comprimés TYLENOL® Muscles et corps à libération prolongée :

Adultes et enfants de 12 ans et plus : 2 caplets à libération prolongée (1300 mg) toutes les 8 heures, sans dépasser 6 caplets (3900 mg) par période de 24 heures. Avaler chaque caplet en entier, avec de l'eau et à jeun. Ne pas écraser, mâcher ou dissoudre le caplet.

Tableau 3 : TYLENOL®**Posologie pour enfants**

Poids (kg)	Groupe d'âge	Dose unitaire (mg)	Concentration des produits offerts		
2,5 à 5,4	0 à 3 mois ^a	40	Gouttes de suspension pour nourrissons	Suspension orale pour enfants (160 mg/5 ml)	Comprimés pour enfants ^b (160 mg/comprimé)
5,5 à 7,9	4 à 11 mois	80			
8 à 10,9	12 à 23 mois	120			
11 à 15,9	2 à 3 ans	160			
16 à 21,9	4 à 5 ans	240	(80 mg/ml)		
22 à 26,9	6 à 8 ans	320			
27 à 31,9	9 à 10 ans	400			
32 à 43,9	11 à 12 ans	480			

^a L'étiquette des préparations d'acétaminophène TYLENOL® Nourrissons et TYLENOL® Enfants ne présente pas de schéma posologique pour les enfants de moins de 4 mois. Ce renseignement est offert à titre d'information aux professionnels de la santé qui pourront en faire la recommandation au consommateur. Remarque : Les données sur les ajustements posologiques précis en période néonatale, s'il en est, ne sont pas disponibles. Le recours à un antipyrétique immédiatement après la naissance est extrêmement limité.

^b Les présentations TYLENOL® sous forme solide pourraient ne pas convenir à des enfants de moins de 2 ans.

TYLENOL® Enfants Dissolution facile (acétaminophène en poudre, 160 mg) : Enfants de 6 à 11 ans : Déchirer le sachet et verser la poudre sur la langue de l'enfant. La dose unitaire peut être répétée toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne pas dépasser 5 doses par période de 24 heures.

Poids		Âge	Dose unitaire orale
lb	kg	Ans	Sachets
48 à 59	22 à 26,9	6 à 8	2
60 à 71	27 à 31,9	9 et 10	2
72 à 95	32 à 43,9	11	3

Surdosage :

Symptômes et traitement : Toxidrome classique : L'atteinte hépatique est l'effet toxique principal d'un surdosage important par l'acétaminophène. Chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus), l'hépatotoxicité peut se manifester après l'ingestion de doses supérieures à 7,5 à 10 grammes 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 rares pour les surdoses inférieures à 15 grammes. Chez les enfants (moins de 12 ans), il est peu probable que des quantités inférieures à 150 mg/kg entraînent une hépatotoxicité. Parmi les symptômes qui peuvent se manifester au stade précoce d'un surdosage hépatotoxique, on dénote l'anorexie, les nausées, les vomissements, la diaphorèse, la pâleur et un état de malaise général. Il est possible que des signes cliniques et des résultats anormaux de tests de

laboratoire reflétant une hépatotoxicité n'apparaissent que 48 à 72 heures après l'ingestion¹¹⁰.

Si un produit à base d'acétaminophène à libération prolongée est en cause, il peut être judicieux de mesurer de nouveau le taux plasmatique d'acétaminophène 4 à 6 heures après la mesure initiale de ce taux.

Chez les jeunes enfants, les cas de toxicité grave ou de décès ont été très peu fréquents après un surdosage aigu par l'acétaminophène, peut-être en raison des différences dans la façon dont ils métabolisent l'acétaminophène¹¹⁰.

Le médecin doit se rappeler qu'un surdosage ne présente souvent aucun signe pathognomonique précoce et doit toujours tenir compte de la possibilité d'une telle éventualité.

Les cas non traités de surdosage par l'acétaminophène peuvent provoquer de l'hépatotoxicité. L'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène se produit comme effet de seuil et se caractérise par un manque de toxicité aux doses faibles ou thérapeutiques. L'hépatotoxicité liée à l'acétaminophène se manifeste suite à un épuisement important du glutathion, substance détoxifiante endogène. Une fois le seuil dépassé, la hausse des doses d'acétaminophène peut produire des degrés croissants d'hépatotoxicité, à moins d'avoir recours à la NAC (N-acétylcystéine). Parmi les situations pouvant produire un surdosage par l'acétaminophène, accompagné de l'hépatotoxicité qui en résulte, mentionnons le surdosage aigu volontaire et le surdosage provoqué par des doses suprathérapeutiques répétées chez des adultes, ainsi que l'ingestion ou le surdosage aigus involontaires et le surdosage provoqué par des doses suprathérapeutiques répétées chez les enfants.

Le surdosage par l'acétaminophène suit généralement une progression clinique qui se répartit en trois phases séquentielles. La première phase débute peu après l'ingestion de l'acétaminophène et dure de 12 à 24 heures. Il se peut que le patient manifeste des signes d'irritabilité gastro-intestinale, des nausées, des vomissements, de l'anorexie, une transpiration profuse (diaphorèse), de la pâleur et un état de malaise général. Si la toxicité persiste, une phase latente pouvant durer jusqu'à 48 heures s'enchaîne. Pendant cette deuxième phase, les symptômes initiaux s'apaisent et le patient pourrait se sentir mieux. Cependant, les valeurs se rapportant aux enzymes hépatiques, à la bilirubine et au temps de prothrombine ou au RIN (rapport international normalisé) augmentent progressivement. La douleur du quadrant droit supérieur pourrait évoluer à mesure que le foie augmente en volume et devient plus sensible. La plupart des patients ne vont pas au-delà de cette phase, notamment si on leur administre un traitement par la NAC (N-acétylcystéine) au stade précoce du surdosage. Les signes et les symptômes de la troisième phase dépendent de la gravité de l'atteinte hépatique et se manifestent habituellement dans les 3 à 5 jours suivant l'ingestion de la surdose. Les symptômes peuvent se limiter à l'anorexie, aux nausées, à un état de malaise général et aux douleurs abdominales dans les cas moins graves ou peuvent dégénérer en état de confusion et de stupeur et en séquelles de nécrose hépatique, telles que la jaunisse, les troubles de la

coagulation, l'hypoglycémie et l'encéphalopathie. Une insuffisance rénale ou une myocardiopathie pourrait également se produire. Si la mort survient, elle est généralement due à des complications associées à une insuffisance hépatique fulminante mortelle. Le taux de décès des patients qui présentent des concentrations sériques toxiques et qui ne reçoivent pas d'antidote se situe entre 3 et 4 %.

L'acétaminophène étant très facilement accessible, il est souvent impliqué dans les surdosages, seul ou en association, et le clinicien doit en rechercher la présence dans le sang d'un patient chez qui il soupçonne un surdosage. Le seuil de toxicité aiguë imputable à l'ingestion d'une dose unique massive d'acétaminophène est fixé à plus de 150 mg/kg. Toutefois, la consommation chronique et abusive d'alcool, la cachexie et la prise d'inducteurs du cytochrome P450 dans les microsomes hépatiques augmentent le risque lié à une plus faible exposition.

Antidote spécifique : Les personnes qui présentent un surdosage possible par l'acétaminophène devraient recevoir un traitement par la NAC (N-acétylcystéine), même si la quantité d'acétaminophène ingérée est inconnue ou douteuse. On doit effectuer le plus tôt possible un prélèvement sanguin pour évaluer les concentrations sériques d'acétaminophène, mais pas avant les quatre heures qui suivent l'ingestion. Il ne faut pas attendre d'obtenir les résultats des analyses des concentrations sériques d'acétaminophène avant d'entreprendre un traitement par la NAC. Si les concentrations sériques d'acétaminophène se situent au-dessus de la ligne du traitement sur le nomogramme de surdosage par l'acétaminophène, on doit alors poursuivre un cycle de traitement complet par la NAC. Cette dernière est utilisée en clinique pour traiter les cas de surdosage aigu par l'acétaminophène et elle se caractérise par son interaction avec l'intermédiaire oxydatif, le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine). L'administration de la NAC par voie orale ou intraveineuse est un antidote extrêmement efficace dans les cas de surdosage par l'acétaminophène. Pour qu'il soit le plus efficace possible, l'antidote doit être administré dans les 8 heures suivant l'ingestion massive d'acétaminophène, mais on a fait état de son action bénéfique lorsqu'il a été administré bien après ce délai. Il est essentiel d'administrer l'antidote dans les plus brefs délais suivant une intoxication aiguë pour tirer les plus grands avantages de son influence protectrice. Pour obtenir l'information posologique complète, consulter la monographie de produit sur la NAC.

Conduite à tenir : En présence de la possibilité d'un surdosage par l'acétaminophène, il faudra entreprendre dans les plus brefs délais un traitement d'appoint, notamment la vidange du tractus gastro-intestinal, les soins de soutien appropriés, une surveillance étroite et le prélèvement ponctuel des taux sériques d'acétaminophène évalués à l'aide du nomogramme de Matthew-Rumack, l'administration ponctuelle de la NAC selon les besoins et un suivi clinique d'appoint. On devrait effectuer des tests de la fonction hépatique au tout début du traitement et les répéter toutes les 24 heures.

Surdosage pendant la grossesse :

L'acétaminophène constitue l'une des sources de surdosage les plus courantes durant la grossesse. L'hépatotoxicité associée à l'acétaminophène suit la formation du métabolite hautement réactif, le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine), produit par le

métabolisme de l'acétaminophène au moyen du système enzymatique des oxydases à fonction mixte du cytochrome P450. On peut prévenir l'insuffisance hépatique par l'administration ponctuelle de la NAC par voie orale pendant 72 heures ou par perfusion intraveineuse pendant 20 heures^{79,80}.

L'acétaminophène traverse le placenta humain⁸¹, ce qui indique en théorie que le fœtus est à risque lorsque le surdosage par l'acétaminophène survient chez la mère.

L'acétaminophène peut être transformé à son état de métabolite toxique puisque la capacité oxydative des microsomes du fœtus est présente dans le fœtus dès la 14^e semaine de la gestation⁸².

Des études portant sur le transfert placentaire de la NAC, à partir de l'organisme maternel des rates ou des brebis jusqu'au fœtus, ont donné des résultats contradictoires⁸³. Le transfert placentaire de la N-acétylcystéine chez les humains a été démontré chez 4 patientes traitées par la NAC en raison d'un surdosage par l'acétaminophène pendant l'accouchement. Les taux sériques de la NAC chez les fœtus se situaient dans la marge des doses thérapeutiques de la NAC administrées aux adultes souffrant d'intoxication par l'acétaminophène⁸⁴.

On a signalé des cas de toxicité fœtale et de mort-nés par suite d'un surdosage massif (p. ex., 30 g) d'acétaminophène, mais on a également fait état de résultats cliniques normaux chez le nouveau-né après un surdosage massif d'acétaminophène pendant la grossesse. Dans une série de cas de grande envergure, on a étudié l'issue de la grossesse de 300 femmes ayant présenté un surdosage par l'acétaminophène. Au sein de ce groupe, 118 cas de surdosage ont eu lieu au premier trimestre, 103 au deuxième et 79 au troisième. Quarante-neuf de ces mères ont reçu des antidotes spécifiques (à savoir, 33 cas traités par la NAC et 16 par la méthionine). Il y a eu 219 enfants nés vivants, 11 avec des malformations congénitales (y compris des malformations mineures); aucun des nouveau-nés n'avait été exposé à l'acétaminophène pendant le premier trimestre de la grossesse. Neuf femmes ont reçu un traitement par la NAC au cours du premier trimestre; il y a eu deux interruptions volontaires de la grossesse, deux avortements spontanés et cinq bébés en bonne santé dans ce groupe⁸⁵.

En résumé, on doit traiter les surdosages par l'acétaminophène pendant la grossesse selon les protocoles normaux afin de prévenir la toxicité chez la mère ainsi qu'une toxicité potentiellement fatale chez le fœtus. À moins de constater une toxicité grave chez la mère, le surdosage par l'acétaminophène n'augmente pas le risque de malformations congénitales ou de dénouements indésirables de la grossesse.

Il incombe à tout médecin qui connaît mal les lignes directrices du traitement du surdosage par l'acétaminophène de s'adresser promptement à un centre antipoison. Les coordonnées des centres antipoison régionaux se trouvent dans l'annuaire téléphonique. Tout retard dans l'amorce d'un traitement approprié peut mettre en péril les chances de rétablissement complet du patient.

Les effets cliniques suivants (y compris les décès ou les séquelles attribuables à une insuffisance hépatique fulminante) sont associés à un surdosage par l'acétaminophène et sont considérés comme étant prévisibles.

Tableau 4 : Effets indésirables identifiés lors d'un surdosage par l'acétaminophène

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Anorexie

Troubles gastro-intestinaux :

Vomissements, nausée, malaise abdominal

Troubles hépatobiliaires :

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

Troubles généraux et au point d'administration :

Pâleur, hyperhidrose, malaise

Investigations :

Hausse du taux sanguin de bilirubine, hausse des enzymes hépatiques, hausse du rapport international normalisé, allongement du temps de prothrombine, hausse du taux sanguin de phosphate, hausse du taux sanguin de lactate

Les effets cliniques suivants sont des séquelles de l'insuffisance hépatique aiguë qui peuvent être mortels. S'ils surviennent dans le contexte d'une insuffisance hépatique aiguë^{111,112} associée à un surdosage par l'acétaminophène (adultes et adolescents de 12 ans et plus : > 7,5 g sur une période de 8 heures; enfants de moins de 12 ans : > 150 mg/kg sur une période de 8 heures), on les considère comme étant prévisibles.

Tableau 5 : Séquelles prévues de l'insuffisance hépatique aiguë associée au surdosage d'acétaminophène

Infections et infestations :

Sepsis, infection fongique, infection bactérienne

Troubles du système sanguin et lymphatique :

Coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie, thrombopénie

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Hypoglycémie, hypophosphatémie, acidose métabolique, acidose lactique

Troubles du système nerveux :

Coma (avec un surdosage massif d'acétaminophène ou un surdosage de plusieurs médicaments), encéphalopathie, œdème cérébral

Troubles cardiaques :

Cardiomyopathie

Troubles vasculaires :

Hypotension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Insuffisance respiratoire

Troubles gastro-intestinaux :

Pancréatite, hémorragie gastro-intestinale

Troubles rénaux et urinaires :

Insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et au point d'administration :

Défaillance multiviscérale

Mode d'action et pharmacologie clinique :

Mode d'action : L'acétaminophène est un médicament analgésique et antipyrétique à action centrale. Bien que son mécanisme d'action spécifique ne soit pas très bien compris, le travail accompli par Boutaud⁸⁶ permet de croire que l'acétaminophène est un inhibiteur de l'activité peroxydasique de la cyclo-oxygénase (inhibiteur de la prostaglandine H synthétase). Compte tenu de l'état redox (réduction-oxydation) et des concentrations de substrats qui entourent les enzymes, il se peut que l'acétaminophène exerce ou non un effet inhibiteur important, ce qui explique son activité sélective sur la douleur et la fièvre avec peu d'effet anti-inflammatoire⁸⁷.

On attribue généralement son action analgésique à l'élévation du seuil de sensibilité aux phénomènes douloureux et son pouvoir antipyrétique à son action sur les centres de la thermorégulation de l'hypothalamus.

La dose analgésique efficace optimale d'acétaminophène a été démontrée dans des études dentaires et se situe à 1000 mg toutes les quatre à six heures, pouvant atteindre un maximum de 4000 mg par jour. Au moins 500 études cliniques contrôlées, publiées et inédites, effectuées auprès d'adultes et d'enfants, ont évalué les propriétés analgésiques et antipyrétiques de l'acétaminophène. Ces études comprenaient des traitements par des doses unitaires ou multiples. La plupart des études ont duré moins de 14 jours, quoique la plus longue ait duré deux ans. Aucun problème notable relatif au profil d'innocuité n'a été détecté dans ces études.

De plus, administré aux doses recommandées, l'acétaminophène ne semble pas accroître le risque de survenue d'une maladie rénale^{21,35,88,89} ni d'une ulcération ou de saignements du tractus gastro-intestinal supérieur^{22,23,90-92}. Cette observation concorde avec l'effet inhibiteur minimal que l'acétaminophène exerce sur la synthèse des prostaglandines périphériques⁹³ et sur la synthèse des prostaglandines gastriques⁹⁴.

La puissance de l'acétaminophène est considérée équivalente à celle de l'AAS (acide acétylsalicylique) et de l'ibuprofène, quant à ses effets analgésiques et antipyrétiques, si on l'administre selon la posologie recommandée en vente libre. L'acétaminophène administré aux doses recommandées ne cause pas le type de complications gastro-intestinales associées aux AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), c'est-à-dire l'irritation du tube digestif, l'érosion gastrique, les pertes sanguines gastro-intestinales occultes ou manifestes ou les ulcères. Contrairement à ces médicaments, l'acétaminophène, administré à des doses cliniques appropriées, n'a pas d'effet anti-inflammatoire sur l'être humain.

Pharmacocinétique :

A. Absorption : L'acétaminophène administré par voie orale est absorbé rapidement et presque complètement à partir du tractus gastro-intestinal, principalement dans l'intestin grêle. Ce processus d'absorption se produit lors du passage passif du médicament. Les pics sériques sont atteints dans 0,4 à 1 heure selon la formulation du produit. Bien que les aliments à forte teneur en matières grasses retardent jusqu'à une heure l'atteinte du pic sérique, la dose est tout de même absorbée au complet.

B. Distribution : L'acétaminophène est distribué de façon uniforme à la plupart des liquides organiques, à l'exception du tissu adipeux. Il en résulte que le volume de distribution chez les adultes varie de 0,8 à 1,0 L/kg^{32,95}. Comme l'acétaminophène se lie faiblement aux protéines plasmatiques (10 % à 25 %), il n'entre pas en compétition avec des médicaments qui se lient fortement aux protéines^{96,97}.

C. Métabolisme : L'acétaminophène est métabolisé principalement par le foie, et ce, au moyen de trois voies principales différentes⁶⁸ :

- a) conjugaison avec le glucuronide

- b) conjugaison avec le sulfate
- c) oxydation par le système enzymatique des oxydases à fonction mixte du cytochrome P450.

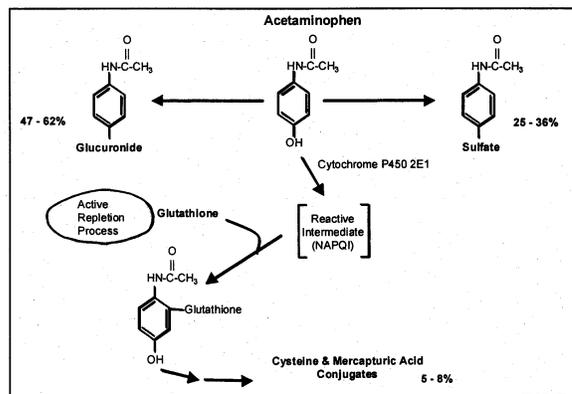
Les voies glucuronique et oxydative obéissent à une cinétique de premier ordre, ce qui veut dire que la concentration d'acétaminophène métabolisé augmente à mesure que celle du foie augmente. La voie métabolique du sulfate obéit à une cinétique de Michaelis-Menten, ce qui signifie que la concentration d'acétaminophène métabolisé reste constante dès que la concentration hépatique dépasse le seuil de saturation. Le métabolisme de l'acétaminophène est schématisé à la Figure 2.

La principale voie métabolique est la glucuronidation; dans cette voie, 47 à 62 % de la dose d'acétaminophène se conjugue avec du glucuronide. Ces conjugués de glucuronide sont inactifs et non toxigènes, sécrétés dans la bile et éliminés dans l'urine.

La deuxième voie métabolique principale est la sulfatation; dans cette voie 25 à 36 % de la dose d'acétaminophène se conjugue avec du sulfate. Ces conjugués d'ester-sulfate sont également inactifs et non toxigènes et excrétés dans l'urine.

La troisième voie métabolique est l'oxydation; dans cette voie, 5 à 8 % de la dose d'acétaminophène est métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450. L'isoenzyme du cytochrome P450 qui en est essentiellement responsable est le cytochrome CYP2E1. Quand l'acétaminophène est métabolisé par le cytochrome CYP2E1, il produit un intermédiaire hautement réactif, le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine). En raison de son caractère hautement réactif, le NAPQI ne peut pas s'accumuler, ni être mesuré en dehors du foie. Cet intermédiaire est rapidement inactivé par des réserves hépatocellulaires du glutathion pour former de la cystéine et des conjugués mercapturiques, qui sont à la fois inactifs et non toxigènes et excrétés dans l'urine.

Figure 2 : Métabolisme de l'acétaminophène



Acetaminophen = Acétaminophène

47 - 62% = 47 à 62 %

Cytochrome P450 2E1 = Cytochrome P450 2E1

Sulfate = Sulfate

25 - 36% = 25 à 36 %

Active Repletion Process = Processus de restauration active

Glutathione = Glutathion

Reactive intermediate (NAPQI) = Intermédiaire réactif (NAPQI)

Cysteine & Mercapturic Acid Conjugates = Conjugués (cystéine et acide mercaptopurique)

5 - 8% = 5 à 8 %

D. Élimination : L'acétaminophène est soumis à un processus d'élimination de premier ordre de l'organisme et possède une courte demi-vie plasmatique pouvant durer de 2 à 3 heures chez les jeunes adultes et les personnes âgées en bonne santé et de 1,5 à 2,9 heures chez les enfants^{13,98-104} et de 1,5 à 2,9 heures chez les enfants¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. Puisque l'acétaminophène est éliminé rapidement de l'organisme, la prise de doses répétées ne permet pas l'accumulation de concentrations sériques.

Conservation

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Les gélules à action rapide TYLENOL[®] Extra Fort doivent être protégées de la chaleur et de l'humidité élevées. Les suspensions TYLENOL[®] Nourrissons et Enfants doivent être conservées à l'abri de la lumière.

Formes posologiques, composition et conditionnement :

Adultes

Comprimés

TYLENOL[®] Régulier, 325 mg : Un comprimé rond, blanc, portant l'inscription « TYLENOL » sur un côté et « 325 » sur l'autre, contient : acétaminophène à 325 mg. Ingrédients inactifs : amidon de maïs, cellulose, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.

Tubes de 12 et flacons en plastique de 24, 50 et 100.

TYLENOL[®] Extra fort, 500 mg (comprimés FaciliT) : Un comprimé rond, rouge, à enrobage sucré, portant l'inscription « TYLENOL 500 », contient : acétaminophène à 500 mg. Ingrédients inactifs : acide stéarique, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, amidon de maïs, cellulose, cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, polysorbate 80, povidone, sucralose.

Flacons en plastique de 24, 50, 100, 150 et 200. Consulter la section ci-dessous pour les renseignements au sujet des tubes.

TYLENOL[®] Extra fort, 500 mg (comprimés FaciliT) : Un comprimé rond, rouge, à enrobage sucré, portant l'inscription « TYLENOL 500 », contient : acétaminophène à

500 mg. Ingrédients inactifs : AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, amidon de maïs, cellulose, cire de carnauba, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, stéarate de magnésium, sucralose. Tubes de 10.

Caplets

Comprimés TYLENOL® Régulier, 325 mg : Un caplet blanc, de forme cylindrique, portant l'inscription « TYLENOL » sur un côté et « 325 » sur l'autre, contient 325 mg d'acétaminophène. Ingrédients inactifs : amidon de maïs, cellulose, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium. Flacons en plastique de 24, 50, 100 et 200.

Comprimés TYLENOL® Extra fort, 500 mg : Un caplet blanc, de forme cylindrique, portant l'inscription « TYLENOL » sur un côté et « 500 » sur l'autre, contient 500 mg d'acétaminophène. Ingrédients inactifs : amidon de maïs, cellulose, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium. Tubes de 10 et flacons en plastique de 24, 50, 100 et 150.

Gélules

Gélules TYLENOL® (capsules remplies de liquide, 325 mg) : Une capsule ronde, rouge, remplie de liquide, portant l'inscription « TY 325 » à l'encre blanche sur un côté, contient 325 mg d'acétaminophène. Ingrédients inactifs : acétate de potassium, acétophtalate de polyvinyle, acide oléique, AD&C rouge n° 40, dioxyde de titane, DL- α -tocophérol, eau purifiée, gélatine, glycérine, lécithine, mono- et diglycérides, palmitate d'ascorbyle, phosphatidylcholines (soja), polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, solution de sorbitol et de sorbitan, triglycérides à chaîne moyenne, triglycérides capryliques/capriques. Flacons de 32 et 115.

Gélules TYLENOL® Action rapide, 500 mg : Une gélule solide, en forme de capsule, enrobée de gélatine de couleur rouge sur une extrémité et de couleur bleue sur l'autre, avec une rayure grise entre les deux extrémités, portant l'inscription « TY » d'un côté et « 500 » sur l'autre, contient 500 mg d'acétaminophène. Ingrédients inactifs : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, amidon de maïs, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, EDTA de calcium et de disodium, gélatine, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, parahydroxybenzoate de butyle, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, propionate de sodium. Flacons de 20, 40 et 80.

Libération prolongée

Comprimés à libération prolongée TYLENOL® Douleurs arthritiques 8 h, 650 mg :

Un caplet jaune et blanc de forme cylindrique, à double couche, portant l'inscription « TYLENOL ART » sur un côté, contient 650 mg d'acétaminophène (325 mg d'acétaminophène à libération immédiate et 325 mg à libération retardée dans une matrice à dissolution lente). Ingrédients non médicinaux : AD&C jaune n° 6, amidon de maïs, cellulose, cire de carnauba, D&C jaune n° 10, glycolate d'amidon sodique, hydroxyéthylcellulose, hypromellose, povidone, stéarate de magnésium, triacétine. Flacons de 24, 50 et 100.

Comprimés à libération prolongée TYLENOL® Muscles et corps, 650 mg :

Un caplet rouge et blanc de forme cylindrique, à double couche, portant l'inscription « TYLENOL ER » sur un côté, contient 650 mg d'acétaminophène (325 mg d'acétaminophène à libération immédiate et 325 mg à libération retardée dans une matrice à dissolution lente). Ingrédients non médicinaux : AD&C rouge n° 40, amidon de maïs, cellulose, cellulose microcristalline, cire de carnauba, glycolate d'amidon sodique, hydroxyéthylcellulose, hypromellose, povidone, stéarate de magnésium, triacétine. Flacons de 16 et 72.

Enfants

Comprimés

Comprimés à croquer TYLENOL® Enfants, 160 mg (gomme à bulles) :

Un comprimé rond, rose, portant en relief l'inscription « TY » sur « 160 » d'un côté, et portant en relief l'inscription « HALF » sur « HALF » et une rainure de l'autre, contient 160 mg d'acétaminophène. Ingrédients inactifs : acétate de cellulose, acide citrique anhydre, arôme, crospovidone, D&C rouge n° 7 sur substrat de calcium, dextrose, povidone, stéarate de magnésium, sucralose. Flacons de 20 comprimés.

Comprimés à croquer TYLENOL® Enfants, 160 mg (raisin) :

Un comprimé rond, violet, portant en relief l'inscription « TY » sur « 160 » d'un côté, et portant en relief l'inscription « HALF » sur « HALF » et une rainure de l'autre, contient 160 mg d'acétaminophène. Ingrédients inactifs : acétate de cellulose, acide citrique anhydre, AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, arôme, copovidone, crospovidone, D&C rouge n° 7 sur substrat de calcium, D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium, dextrose, povidone, stéarate de magnésium, sucralose. Flacons de 20 comprimés.

Comprimés TYLENOL Vit-fondus® Enfants, 160 mg (raisin) :

Un comprimé rond, blanc, portant en relief l'inscription « TYG 160 » d'un côté et rainuré de l'autre, contient 160 mg d'acétaminophène. Ingrédients inactifs : acide citrique, amidon de maïs, arôme, copovidone, crospovidone, dioxyde de silicium, éthylcellulose, lactose, mannitol, sorbitol, stéarate de magnésium, sucralose. Flacons de 20 comprimés.

Suspension

TYLENOL® Enfants, 160 mg/5 ml (fraise et banane) : 5 ml contiennent 160 mg d'acétaminophène dans un excipient rose à saveur de fraise et banane. Ingrédients inactifs : acide citrique, AD&C rouge n° 40, arôme, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose, eau purifiée, glycérine, gomme de xanthane, parahydroxybenzoate de butyle, propylèneglycol, sirop de maïs et sorbitol. Flacons en plastique de 100 ml.

TYLENOL® Enfants, 160 mg/5 ml (gomme à bulles) : 5 ml contiennent 160 mg d'acétaminophène dans un excipient rose foncé à saveur de gomme à bulles. Ingrédients inactifs : acide citrique, AD&C rouge n° 40, arôme, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose, D&C rouge n° 33, eau purifiée, glycérine, gomme de xanthane, parahydroxybenzoate de butyle, propylèneglycol, sirop de maïs et sorbitol. Flacons en plastique de 24 et de 100 ml.

TYLENOL® Enfants, 160 mg/5 ml (raisin) : 5 ml contiennent 160 mg d'acétaminophène dans un excipient violet à saveur de raisin. Ingrédients inactifs : acide citrique, AD&C bleu n° 1, arôme, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose, D&C rouge n° 33, eau purifiée, glycérine, gomme de xanthane, parahydroxybenzoate de butyle, propylèneglycol, sirop de maïs et sorbitol. Flacons en plastique de 100 ml.

TYLENOL® Enfants, 160 mg/5 ml (cerise – sans colorant) : 5 ml contiennent 160 mg d'acétaminophène dans un excipient rose à saveur de cerise. Ingrédients inactifs : arômes, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose, citrate de sodium, eau purifiée, glycérine, gomme de xanthane, parahydroxybenzoate de butyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylèneglycol, saccharose, sorbitol et sucralose. Flacons en plastique de 100 ml.

TYLENOL® Enfants, 160 mg/5 ml (petits fruits – sans colorant) : 5 ml contiennent 160 mg d'acétaminophène dans un excipient rose à saveur de petits fruits. Ingrédients inactifs : arômes, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose, citrate de sodium, eau purifiée, glycérine, gomme de xanthane, parahydroxybenzoate de butyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylèneglycol, saccharose, sorbitol et sucralose. Flacons en plastique de 100 ml.

Poudre

TYLENOL® Enfants, Dissolution facile (poudre d'acétaminophène à 160 mg par sachet) (baie sauvage) : Chaque sachet contient 160 mg d'acétaminophène sous forme de poudre granulée libre allant du blanc au blanc cassé, à odeur caractéristique de baie. Ingrédients inactifs : acide citrique, arôme, bicarbonate de sodium, éthylcellulose, stéarate de magnésium, sucralose, xylitol. Boîtes de 16 sachets.

Gouttes de suspension

TYLENOL® Nourrissons, 80 mg/ml (cerise) : Un ml contient 80 mg d'acétaminophène dans un excipient rouge, à saveur de cerise. Ingrédients inactifs : acide citrique, AD&C rouge n° 40, arôme, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose, eau purifiée, glycérine, gomme de xanthane, parahydroxybenzoate de butyle, propylèneglycol, sirop de maïs et sorbitol.

Flacons en plastique de 15 et 24 ml dotés d'une seringue calibrée avec technologie à pression (FACILIDOSE®).

TYLENOL® Nourrissons, 80 mg/ml (raisin – sans colorant) : Un ml contient 80 mg d'acétaminophène dans un excipient allant du blanc au blanc cassé, à saveur de raisin. Ingrédients inactifs : acide citrique, arôme, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose, eau purifiée, glycérine, gomme de xanthane, parahydroxybenzoate de butyle, propylèneglycol, sirop de maïs et sorbitol.

Flacons en plastique de 15, 24 et 24ml (réservé aux établissements) dotés d'une seringue calibrée avec technologie à pression (FACILIDOSE®).

Tous les emballages sont dotés d'un sceau de sécurité.

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Forrest JA, Adrianenssens P, Finlayson ND, Prescott LF. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. Eur J Clin Pharmacol. 1979;15:427-431.
2. Al-Obaidy SS, McKiernan PJ, Li Wan Po A, Glasgow JF, Collier PS. Metabolism of paracetamol in children with chronic liver disease. Eur J Clin Pharmacol. 1996;50:69-76.
3. Critchley JA, Cregeen RJ, Balali-Mood M, Pentland B, Prescott LF. Paracetamol metabolism in heavy drinkers. Br J Clin Pharmacol. 1982;13:276P-277P.
4. Critchley JA, Dyson EH, Scott AW, Jarvie DR, Prescott LF. Is there a place for cimetidine or ethanol in the treatment of paracetamol poisoning? Lancet. 1983;1:1375-1376.
5. Kuffner EK, Bogdan GM, Dart RC. Evaluation of hepatotoxicity in alcoholics from therapeutic dosing of acetaminophen. J Toxicol 1997;35(5):561.
6. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 2001 Oct 8;161(18):2247-2252.
7. Martin U, Temple RM, Winney RJ, Prescott LF. The disposition of paracetamol and the accumulation of its glucuronide and sulphate conjugates during multiple dosing in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41:43-46.
8. Lowenthal DT, Øie S, Van Stone JC, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen elimination by anephric patients. J Pharmacol Exp Ther 1976;196(3):570-578.
9. Chan MTV, et al. Single-dose pharmacokinetics of paracetamol and its conjugates in Chinese non-insulin-dependent diabetic patients with renal impairment. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:285-288.
10. Prescott LF, Speirs GC, Critchley JA, Temple RM, Winney RJ. Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol. 1989;36:291-297.
11. Øie S, Lowenthal DT, Briggs WA, et al. Effect of hemodialysis on kinetics of acetaminophen elimination by anephric patients. Clin Pharmacol Ther 1975 Dec;18(6):680-686.

12. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 1996;27:162-165.
13. Miners JO, et al. Comparison of paracetamol metabolism in young adult and elderly males. Eur J Clin Pharmacol 1988;35:157-160.
14. Bannwarth B, Pehourcq F, Lagrange F, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of acetaminophen (paracetamol) in polymedicated very old patients with rheumatic pain. J Rheumatol 2001;28:182-184.
15. American Geriatrics Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. Clinical Practice Guidelines: The Management of Chronic Pain in Older Persons. J Am Geriatr Soc. 1998;46:635-651.
16. Chan TK, Todd D, Tso SC. Drug-induced haemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Br Med J. 1976;2:1227-1229.
17. Cottafava F, Neiri S, Franzone G, Sanguinetti M, Bertolazzi L, Ravera G. Double-blind controlled comparison of placebo and paracetamol in patients with G-6-PD deficiency. Pediatr Med Chir. 1990;12:633-638.
18. Beutler E. Acetaminophen and G⁶PD deficiency. Acta Haematol. 1984;72:211-212.
19. O'Shea D, Davis SN, Kim RB, et al. Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. Clin Pharmacol Ther 1994 Oct;56(4):359-67
20. Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, et al. Obesity, sex and acetaminophen disposition. Clin Pharmacol Ther June 1982;31(6):783-790.
21. Prescott L. Paracetamol: A critical bibliographic review. London: Taylor and Francis, Ltd; 1996
22. Hoftiezer JW, O'Laughlin JC, Ivey KJ. Effects of 24 hours of ASA, Bufferin, paracetamol and placebo on normal human gastroduodenal mucosa. Gut 1982;23:692-697.
23. Johnson PC, Driscoll T. Comparison of plain and buffered ASA with acetaminophen in regard to gastrointestinal bleeding. Curr Ther Res. 1981;30:79-84.

24. Blot WJ, McLaughlin JK. Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. J Epidemiol Biostat 2000;5(2):137-142.
25. Mielke CH Jr, Heiden D, Britten AF, Ramos J, Flavell P. Hemostasis, antipyretics, and mild analgesics: acetaminophen versus ASA. JAMA. 1976;235:613-616.
26. Seymour RA, Williams FM, Oxley A, et al. A comparative study of the effects of ASA and paracetamol on platelet aggregation and bleeding time. Eur J Clin Pharmacol. 1984;26:567-571.
27. Kasper CK, Rapaport SI. Bleeding times and platelet aggregation after analgesics in hemophilia. Ann Intern Med. 1972;77:189-193.
28. Mielke CH Jr. Comparative effects of ASA and acetaminophen on hemostasis. Arch Intern Med. 1981;141:305-310.
29. Linden CH, Rumack BH. Acetaminophen overdose. Emerg Med Clin North Am. 1984;2:103-119.
30. Gelotte CK, Auler J, Lynch JM, Temple AR, Bowen DL. Three day dosing of paracetamol up to 8 g/day in healthy adults: pharmacokinetic and clinical laboratory outcomes. Fort Washington, PA: McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals;2003.
31. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA. 1994;272:1845-1850.
32. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clin Pharmacokinet 1982;7:93-107.
33. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. Clinical Toxicology 2002;40(1):3-20.
34. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics. 1975;55:871-876.
35. Edwards OM, Edwards P, Huskisson EC, Taylor RT. Paracetamol and renal damage. Br Med J. 1971;2:87-89.
36. Gates TN, Temple AR. Analgesic use and chronic renal disease. N Engl J Med. 1989;321:1125.

37. Murray TG, Stolley PD, Anthony JC, Schinnar R, Hepler-Smith E, Jeffreys JL. Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. Arch Intern Med. 1983;143:1687-1693.
38. Nelson EB. Kidney failure and analgesic drugs. N Engl J Med. 1995;332:1514-1515.
39. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, ASA, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med. 1994;331:1675-1679.
40. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al. Analgesic use and chronic renal disease. N Engl J Med. 1989;320:1238-1243.
41. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. JAMA. 1995;273:929-933.
42. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 4th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 2002
43. Thulstrup AM, Sorensen HT, et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. Am J Perinatol 1999; 16(7):321-326.
44. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. Obstet Gynecol 1985; 65:451-455.
45. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the teratology information service. Reprod Toxicol 1997; 11(1):85-94.
46. Streissguth A, Treder RP, et al. ASA and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. Teratol 1987; 35:211-219.
47. Pearson HA. Comparative effects of ASA and acetaminophen on hemostasis. Pediatrics 1978; 62:926-929.
48. Rudolph AM. Effects of ASA and acetaminophen in pregnancy and in the newborn. Arch Intern Med 1981; 141:358-363.
49. Bitzen PO et al. Excretion of paracetamol in human breast milk. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20:123-125.
50. Berlin CM, Yaffe SJ, Ragni M. Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. Pediatr Pharmacol 1980; 1:135-141.

51. Findlay JW, DeAngelis RL, et. al. Analgesic drugs in breast milk and plasma. Clin Pharmacol Ther 1981; 29:625-633.
52. Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. Br J Clin Pharmacol 1987; 24:63-67.
53. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108:776-789.
54. Skinner MH, Matano R, Hazle W, Blaschke TF. Acetaminophen metabolism in recovering alcoholics. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1990;12:513-515.
55. Villeneuve JP, Raymond G, Bruneau J, Colpron L, Pomier-Layrargues G. Pharmacokinetics and metabolism of acetaminophen in normal, alcoholic, and cirrhotic subjects. Gastroenterol Clin Biol. 1983;7:898-902.
56. *Physicians' Desk Reference*® 53rd e. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1999.
57. Antlitz AM, Mead JA Jr, Tolentino MA. Potentiation of oral anticoagulant therapy by acetaminophen. Curr Ther Res. 1968;10:501-507.
58. Boeijinga JJ, Boerstra EE, Ris P, Breimer DD, Jeletich-Bastiaanse A. Interaction between paracetamol and coumarin anticoagulants. Lancet. 1982;1:506.
59. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. JAMA. 1998;279:657-662.
60. Antlitz AM, Awalt LF. A double-blind study of acetaminophen used in conjunction with oral anticoagulant therapy. Curr Ther Res. 1969;11:360-361.
61. Kwan D, Bratle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. J Clin Pharmacol. 1999;39:68-75.
62. Udall JA. Drug interference with warfarin therapy. Clin Med. 1970:20-25.
63. Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG, Tredger JM, Williams R. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. Hum Exp Toxicol. 1992;11:265-270.

64. Miners JO, Attwood J, Birkett DJ. Determinants of acetaminophen metabolism: effect of inducers and inhibitors of drug metabolism on acetaminophen's metabolic pathways. Clin Pharmacol Ther. 1984;35:480-486.
65. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). Gastroenterology. 1995;109:1907-1916.
66. Prescott LF, Critchley JA, Balali-Mood M, Pentland B. Effects of microsomal enzyme induction on paracetamol metabolism in man. Br J Clin Pharmacol. 1981;12:149-153.
67. Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. Epilepsia. 1995;36(suppl 5):S8-S13.
68. Slattery JT. Acetaminophen metabolism and pharmacokinetics. Presentation given to the FDA Nonprescription Drug Advisory Committee on September 19, 2002.
69. Murphy R, Swartz R, Watkins PB. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. Ann Intern Med. 1991;114:253.
70. Crippin JS. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid. Am J Gastroenterol. 1993;88:590-592.
71. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. J Pediatr. 1997;130:300-304.
72. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: Its physiological and pathological role. Physiol Rev 1997 Apr;77(2):517-544.
73. Omiecinski CJ, Rummel RP, Hosagrahara VP. Concise review of cytochrome P450s and their roles in toxicology. Toxicological Sciences 1999;48:151-156.
74. Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. In: Klaassen CD, ed. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:113-186.
75. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. Clin Pharmacol Ther 2000 Mar;67(3):275-282.
76. Epstein MM, Nelson SD, Slattery JT, et al. Inhibition of the metabolism of paracetamol by isoniazid. Br J Clin Pharmacol 1991;31:139-142.

77. Zand R, Nelson SD, Slattery JT, et al. Inhibition and induction of cytochrome P4502E1-catalyzed oxidation by isoniazid in humans. Clin Pharmacol Ther 1993; 54:142-149.
78. Chien JY, Peter RM, Nolan CM, et al. Influence of polymorphic N-acetyltransferase phenotype on the inhibition and induction of acetaminophen bioactivation with long-term isoniazid. Clin Pharmacol Ther 1997; 61:24-34.
79. Prescott LF, Illingsworth RN, Critchley RJ, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J 1979; 2:1097-1100.
80. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multi-centre study (1976 to 1985). N Engl J Med 1988; 319:1557-1562.
81. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GM, Fitzpatrick R. Paracetamol poisoning in pregnancy: an analysis of the outcomes of cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Service. Hum Exp Toxicol 1990; 9:147-153.
82. Yaffe SJ, Rane a, Sjoqvist F, et. al. The presence of a monooxygenase system in human fetal liver microsomes. Life Sci 1970; 9:1189-1200.
83. Selden BS, Curry SC, Clark RF, et. al. Transplacental transport of N-acetylcysteine in an ovine model. Ann Emerg Med 1991; 20:1069-1072.
84. Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, et. al. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35:447-451.
85. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy: analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Service. Reprod Toxicol 1997; 11:85-94.
86. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, et al. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H₂ synthases. PNAS 2002;99(10):7130-7135.
87. Ouellet M, Percival MD. Mechanisms of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. Archives of Biochemistry and Biophysics 2001;387(2):273-280.
88. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, et al. Analgesic use and renal function in men. JAMA 2001 Jul 18;286(3):315-321.

89. Prescott LF, Mattison P, Menzies DG, Manson LM. The comparative effects of paracetamol and indomethacin on renal function in healthy female volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1990;29:403-412.
90. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A view from the ARAMIS database. Am J Ther 2000;7:115-121.
91. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994 April 30;343:1075-1078.
92. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG, and contributing ACG member and fellows. Report of the American College of Gastroenterology Institute for Clinical Research and Education; The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: Preliminary Findings. Am J Gastroenterol. 1997;92:924-928.
93. Jackson CH, MacDonald NC, Cornett JWD. Acetaminophen: A practical pharmacologic overview. Can Med Assoc J 1984 Jul 1;131:25-32.
94. Cryer B. Risk of NSAIDs: Focus on GI risks of OTC NSAIDs. Presentation given to the FDA Nonprescription Drug Advisory Committee on September 20, 2002.
95. Ameer B, Divoll M, Abernethy DR, et al. Absolute and relative bioavailability of oral acetaminophen preparations. J Pharm Sci 1983 Aug;72(8):955-958.
96. Levy G. Comparative Pharmacokinetics of ASA and acetaminophen. Arch Intern Med 1981 Feb 23;141:279.
97. Milligan TP, Morris HC, Hammond PM, et al. Studies on paracetamol binding to serum proteins. Ann Clin Biochem 1994; 31:492-496.
98. Triggs EJ, Nation RL, Long A, et al. Pharmacokinetics in the Elderly. Eur J Clin Pharmacol 1975;8:55-62.
99. Briant RH, Dorrington RE, Cleal J, et al. The rate of acetaminophen metabolism in the elderly and the young. J Am Geriatr Soc 1976 Aug; 24(6):359-361.
100. Divoll M, Abernathy DR, Ameer B, et al. Acetaminophen kinetics in the elderly. Clin Pharmacol Ther 1982; 31:151-156.
101. Divoll M, Ameer B, Abernathy DR, et al. Age does not alter acetaminophen absorption. J Am Geriatrics Soc 1982;30:240-244.
102. Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B, et al. Effect of food on acetaminophen

absorption in young and elderly subjects. J Clin Pharmacol 1982 Nov/Dec;22:571-576.

103. Bedjaoui A, Demotes-Mainard F, Raynal F, et al. Influence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique du paracétamol [Influence of age and sex on the pharmacokinetics of paracetamol]. Thérapie 1984;39:353-359.
104. Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. Br J Clin Pharmacol 1992;34:79-81.
105. Nahata MC, Powell DA, Durell DE. Acetaminophen kinetics in infants and children after single and repeated doses. Clin Pharmacol Ther 1984;35(2):262.
106. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, et al. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. Clin Pharmacol Ther 1989 Jul;46(1):9-17.
107. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL, et al. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. J Clin Pharmacol 1992 Mar;32(3):231-241.
108. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. Clin Pharmacol Ther 1992 Aug;52(2):181-189.
109. Rømsing J, Ostergaard D, Senderovitz T, et al. Pharmacokinetics of oral diclofenac and acetaminophen in children after surgery. Paediatr Anaesth 2001 Mar;11(2):205-213.
110. Temple AR, Baggish JS. Guidelines for the Management of Acetaminophen Overdose. McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals, 2005.
111. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Chapter 90, Acute Liver Failure, copyright 2006.
112. Flomenbaum NE, Goldfrank LR et al Goldfrank's Toxicologic Emergencies-8th Edition, by The McGraw-Hill Companies, Inc. 2006.