

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR
LE MÉDICAMENT

Pr ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE

Acétaminophène injectable

1000 mg / 100 mL

(10 mg / mL)

Solution stérile pour perfusion intraveineuse

Analgésique et antipyrétique

Code ATC : N02BE01

Corporation Baxter
7125 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 0C2

Date de rédaction :
16 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 235577

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 2 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.3 Administration	6
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques chez l'adulte	12
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques (> 0,3 % et < 1 %) chez l'adulte	14
8.4 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	14
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.1 Aperçu	16
9.2 Interactions médicament-médicament	17
9.3 Interactions médicament-aliment	17
9.4 Interactions médicament-plante médicinale	18
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	18
9.6 Interactions médicament-style de vie	18
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1 Mode d'action	18
10.2 Pharmacodynamique	18
10.3 Pharmacocinétique	18
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
13 ESSAIS CLINIQUES.....	22
13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	22
13.2 Résultats de l'étude	23
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	25
15 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	27
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est indiqué pour :

- la prise en charge à court terme de la douleur légère à modérée lorsque l'administration par voie intraveineuse est jugée cliniquement nécessaire;
- la prise en charge de la douleur modérée à sévère avec des analgésiques opioïdes adjuvants;
- le traitement de la fièvre.

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE peut être donné en dose unique ou en doses répétées lorsque la voie intraveineuse est considérée comme cliniquement appropriée.

Enfants

Enfants ≥ 2 ans

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est indiqué pour :

- la gestion à court terme de la douleur légère à modérée lorsque l'administration par voie intraveineuse est jugée cliniquement nécessaire;
- la gestion de la douleur modérée à sévère avec des analgésiques opioïdes adjuvants;
- le traitement de la fièvre.

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE peut être donné en dose unique ou en doses répétées lorsque la voie intraveineuse est considérée comme cliniquement appropriée.

1.1 Enfants (< 2 ans)

Il y a des données limitées quant à l'utilisation de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans. L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Comme avec d'autres médicaments, il faut faire preuve de prudence dans le traitement de personnes âgées qui sont plus susceptibles de souffrir de dysfonctionnement rénal, hépatique ou cardiaque.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est contre-indiqué chez :

- les patients qui ont montré par le passé des signes d'hypersensibilité à

l'acétaminophène, à tout ingrédient dans la préparation, ou un composant du contenant (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**);

- les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou d'une maladie hépatique active sévère.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Erreurs de médication

La prudence est recommandée lors de la prescription, la préparation et l'administration de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE pour éviter des erreurs de dosage qui peuvent entraîner une surdose accidentelle ou un décès (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **SURDOSAGE**). En particulier, s'assurer que:

- la dose en milligrammes (mg) et millilitres (mL) n'est pas confondue;
- le dosage est basé sur le poids pour les patients de moins de 50 kg;
- les pompes à perfusion sont correctement programmées;
- la dose quotidienne totale d'acétaminophène provenant de toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et de tous les produits contenant de l'acétaminophène (solutions orales/gouttes, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.) ne dépasse pas les limites maximales quotidiennes.

Hépatotoxicité

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE contient de l'acétaminophène. L'acétaminophène est associé à des cas d'insuffisance hépatique aiguë, entraînant parfois le besoin d'une transplantation du foie ou le décès. La plupart des cas de lésions hépatiques sont associés à l'utilisation de l'acétaminophène à des doses excédant les limites quotidiennes maximales et impliquent souvent plus d'un médicament contenant de l'acétaminophène (voir **SURDOSAGE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La dose quotidienne maximale d'acétaminophène prend en compte toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (solutions orales/gouttes, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.). Ne pas dépasser la dose unique/quotidienne maximale recommandée décrite dans le [Tableau 1](#).

- Soyez prudent lors de la prescription et de l'administration de l'ACÉTAMINOPHÈNE

INJECTABLE pour éviter les erreurs de dosage dues à la confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (mL) qui peut entraîner une surdose accidentelle ou un décès. Assurez-vous que la dose appropriée est communiquée et distribuée. Lorsque vous rédigez des ordonnances, indiquez la dose totale en mg et la dose totale en volume. Assurez-vous que la dose est mesurée et administrée avec précision.

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE réduit le point de température fébrile. Des mesures appropriées devraient être entreprises pour permettre une dissipation adéquate de la chaleur corporelle.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Aucun ajustement de dose n'est requis lors de la conversion de l'acétaminophène oral et de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE pour la posologie chez les adultes et les adolescents pesant 50 kg ou plus.

La dose quotidienne maximale d'acétaminophène est basée sur toutes les voies d'administration (c'est-à-dire, intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène.

Les recommandations posologiques pour les différents groupes d'âge sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1 **Recommandations posologiques**

Groupe d'âge	Dose donnée toutes les 6 heures	Volume donné toutes les 6 heures	Dose quotidienne maximale totale d'acétaminophène (toute voie d'administration)
Enfants, 2 ans – 12 ans	15 mg/kg	1,5 mL de solution par kg	75 mg/kg en 24 heures
Adultes et adolescents pesant < 50 kg	15 mg/kg	1,5 mL de solution par kg	75 mg/kg en 24 heures (jusqu'à 3750 mg)
Adultes et adolescents pesant ≥ 50 kg	1000 mg	une poche de 100 mL	4000 mg en 24 heures

4.3 Administration

Pour les patients adultes et adolescents pesant ≥ 50 kg qui ont besoin de doses de 1000 mg d'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE, administrer la dose en insérant un système d'administration intraveineuse ventilé à travers le septum du sac. L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE peut être administré sans dilution supplémentaire. La solution est claire et incolore à légèrement jaune. Examiner le contenu de la poche avant la préparation de la dose ou l'administration. NE PAS UTILISER si des particules, une opacité ou un changement de couleur de la solution sont observés. Administrer le contenu de la poche par voie intraveineuse sur une période de 15 minutes. Utiliser une technique aseptique lors de la préparation de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE pour la perfusion intraveineuse. Ne pas ajouter d'autres

médicaments à la poche d'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE.

La totalité de la poche de 100 mL d'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE ne doit pas être administrée aux patients pesant moins de 50 kg. Pour les doses de moins de 1000 mg, la dose appropriée doit être retirée de la poche et placée dans un contenant séparé avant l'administration. En utilisant une technique aseptique, retirer la dose appropriée (selon le poids) de la poche intacte et scellée d'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE et placer la dose mesurée dans un contenant séparé vide et stérile (p. ex., une bouteille en verre, un contenant pour administration intraveineuse en plastique, ou une seringue) pour perfusion intraveineuse afin d'éviter le transfert et l'administration par inadvertance du volume total du contenant offert commercialement. Si la dose est transférée dans un contenant rigide, surveiller la fin de la perfusion pour s'assurer que l'air ne rentre pas dans le système à la fin de la perfusion.

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est offert dans une poche à usage unique et sa portion inutilisée doit être jetée.

Le **Tableau 2** énumère des médicaments de soins de soutien et des solutions pour perfusion intraveineuse couramment administrés qui sont physiquement compatibles pendant jusqu'à 4 heures, à la température ambiante, avec ACÉTAMINOPHEN INJECTION et peuvent donc être administrés dans la même tubulure i.v.

Le diazépam et le chlorhydrate de chlorpromazine sont physiquement incompatibles avec l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE en solution et ne devraient pas être administrés simultanément en solution intraveineuse.

Tableau 2 Médicaments de soins de soutien et solutions pour perfusion intraveineuse compatibles avec l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE

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 • Edisylate de prochlorpérazine • Citrate de sufentanil
Solution de perfusion	
<ul style="list-style-type: none"> • Solution injectable de dextrose à 5 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

En cas de surdosage aigu d'acétaminophène, la nécrose hépatique potentiellement fatale proportionnelle à la dose est l'événement indésirable le plus grave. Une nécrose tubulaire rénale, un coma hypoglycémique et une thrombocytopénie peuvent aussi survenir. Des niveaux plasmatiques d'acétaminophène > 300 mcg/mL, 4 heures après l'ingestion orale, ont été associés à des dommages hépatiques chez 90 % des patients; des dommages hépatiques minimaux sont anticipés si les niveaux plasmatiques à 4 heures sont < 150 mcg/mL ou < 37,5 mcg/mL, 12 heures après l'ingestion. Les symptômes précoces suivant une surdose potentiellement hépatotoxique pourraient comprendre : nausée, vomissement, diaphorèse et malaise général. Les signes cliniques et de laboratoire de la toxicité hépatique pourraient ne pas être apparents avant 48 à 72 heures après l'ingestion.

Traitement

L'acétylcystéine (nom chimique : N-acétyl-L-cystéine ou NAC) est l'antidote de l'acétaminophène. Si une surdose d'acétaminophène est évidente, administrer l'ensemble du traitement NAC. Si une surdose d'acétaminophène est suspectée, obtenir un dosage de l'acétaminophène sérique environ 4 heures après l'administration de l'acétaminophène. Obtenir les études de la fonction hépatique initiale et répéter à des intervalles de 24 heures. En tant que guide pour le traitement de la surdose, les niveaux d'acétaminophène peuvent être tracés en fonction du temps sur un nomogramme (Rumack-Matthew) qui peut être utilisé pour prédire la toxicité de l'acétaminophène et donc le besoin du traitement NAC. La ligne toxique inférieure sur le nomogramme équivaut à 150 mcg/mL à 4 heures et à 37,5 mcg/mL à 12 heures. Si le niveau sérique est au-dessus de la ligne inférieure, administrer l'ensemble du traitement NAC. Ne pas administrer le traitement NAC si le niveau d'acétaminophène est sous la ligne inférieure.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 Formes posologiques, Concentrations, Composition, et Conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / (Dosage, Teneur) / Composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution 1000 mg / 100 mL (10 mg/mL)	Mannitol, phosphate disodique anhydre, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), l'eau pour injection

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est une préparation stérile, claire, incolore à légèrement jaune, non pyrogène, sans agent de conservation et isotonique d'acétaminophène destiné à une perfusion intraveineuse. Le pH est approximativement de 6,0.

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est offert en poche en plastique sans latex de 100 mL. Chaque 100 mL de solution stérile contient 1000 mg d'acétaminophène, du mannitol, du phosphate disodique anhydre, du chlorhydrate de L-cystéine monohydraté et de l'eau pour injection. Le pH est ajusté avec de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Cardiovasculaire

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de l'acétaminophène chez les patients atteints d'hypovolémie sévère (p. ex., causée par une déshydratation ou une perte de sang).

Hématologique

Il a été démontré que l'utilisation chronique d'acétaminophène oral à une dose de 4000 mg/jour cause une augmentation du rapport international normalisé (RIN) chez certains patients qui ont été stabilisés par la warfarine sodique en tant qu'anticoagulant. Puisqu'aucune étude n'a été complétée pour évaluer l'utilisation à court terme de l'acétaminophène injectable chez les patients prenant de la warfarine, une évaluation plus fréquente du RIN pourrait être appropriée.

Des doses uniques d'acétaminophène injectable allant jusqu'à 3000 mg et des doses répétées de 1000 mg toutes les 6 heures pour 48 heures ont montré un effet significatif sur l'agrégation plaquettaire. L'acétaminophène n'a pas d'effets immédiats ou retardés sur l'hémostase des petits vaisseaux. Des essais cliniques sur des sujets sains et des patients atteints d'hémophilie n'ont montré aucun changement significatif sur le temps de saignement après qu'ils ont reçu des doses multiples d'acétaminophène oral.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'administration d'acétaminophène à des doses plus élevées que celles recommandées peut entraîner des lésions hépatiques, incluant le risque d'hépatotoxicité sévère et de décès. La dose quotidienne maximale d'acétaminophène prend en compte toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (solutions orales/gouttes, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.). Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de l'acétaminophène chez les patients présentant les problèmes de santé suivants : insuffisance hépatique ou maladie hépatique active, alcoolisme et malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique).

L'acétylcystéine (N-acétyl-L-cystéine ou NAC), l'antidote pour l'acétaminophène, peut être considérée en cas de surdose.

Rénal

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de l'acétaminophène chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min). Des intervalles de dosage plus longs et/ou une dose quotidienne totale réduite d'acétaminophène peuvent être justifiés chez ces patients.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie associés à l'utilisation de l'acétaminophène ont été signalés après la commercialisation du produit. Les signes cliniques incluent l'enflure du visage, de la bouche et de la gorge, détresse respiratoire, urticaire, éruption cutanée et prurit. Des cas peu fréquents d'anaphylaxie potentiellement mortelle nécessitant des soins médicaux au cours du traitement ont été signalés. L'administration de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE devrait être immédiatement arrêtée si les symptômes associés à une allergie ou une hypersensibilité surviennent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Peau

Dans de rares cas, l'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves, telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Il est important de

reconnaître et de réagir rapidement aux symptômes initiaux de ces réactions qui peuvent survenir sans avertissement, mais peuvent se manifester par une réaction cutanée grave.

Les patients devraient être informés sur les signes des réactions cutanées graves et l'utilisation du médicament devrait être interrompue à leur première apparition.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été effectuée avec l'acétaminophène intraveineux chez les femmes enceintes et, par conséquent, il n'est pas possible de savoir si l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Toutefois, des données sur l'utilisation de l'acétaminophène oral chez les femmes enceintes n'ont montré aucune augmentation du risque de malformations congénitales majeures. L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE devrait être donné aux femmes enceintes seulement si les bienfaits pour la mère surpassent clairement les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Des études consacrées à l'acétaminophène injectable n'ont pas été conduites chez les femmes qui allaitent, alors que l'acétaminophène est sécrété dans le lait maternel après une administration orale. Selon les données de 32 femmes allaitantes, moins de 2 % de la dose en fonction du poids administrée oralement à la mère est transmise dans le lait maternel au nourrisson. Il y a un cas bien documenté d'une éruption cutanée chez un nourrisson allaité qui a été résolu lorsque la mère a cessé l'utilisation de l'acétaminophène et qui a récidivé lorsque la mère a repris l'utilisation de l'acétaminophène. Les bienfaits de l'allaitement lors de l'utilisation de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE devraient ainsi être évalués par rapport aux risques pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans, l'innocuité et l'efficacité de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE pour le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre n'ont pas été établies. L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge. La présence d'hyperbilirubinémie est associée à une réduction de la clairance de l'acétaminophène chez les nouveau-nés.

Chez les patients pédiatriques de 2 ans et plus, l'innocuité et l'efficacité de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE pour le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre sont appuyées par des données probantes provenant d'études cliniques adéquates et bien contrôlées sur l'acétaminophène injectable chez l'adulte et des études pharmacocinétiques contrôlées chez les patients pédiatriques.

7.1.4 Personnes âgées

Sur le nombre total de sujets dans les études cliniques avec l'acétaminophène injectable, 16 % étaient âgés de plus de 65 ans. Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes et d'autres études cliniques signalées n'ont pas établi de différences dans les réponses entre les personnes âgées et les patients plus jeunes. Comme avec d'autres médicaments, il faut faire preuve de prudence dans le traitement

de personnes âgées qui sont plus susceptibles de souffrir de dysfonctionnement rénal, hépatique ou cardiaque.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 1020 patients adultes ont reçu l'acétaminophène injectable dans les essais cliniques, incluant 37,3 % (n = 380) qui ont reçu 5 doses ou plus, et 17,0 % (n = 173) qui ont reçu plus de 10 doses. La plupart des patients (86,9 %) étaient traités par l'acétaminophène injectable 1000 mg toutes les 6 heures à la suite d'une intervention chirurgicale. Environ 69 % des patients ayant été traités par l'acétaminophène injectable et 71 % des patients ayant été traités par le placebo ont expérimenté des événements indésirables (EI). Ces événements indésirables étaient majoritairement d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus communs (incidence \geq 5 %) chez les patients adultes traités par l'acétaminophène injectable étaient la nausée, le vomissement, les maux de tête et l'insomnie.

Au total, 355 patients pédiatriques ont reçu l'acétaminophène injectable lors d'essais cliniques contrôlés par un agent actif (n = 250) et d'essais cliniques ouverts (n = 225), incluant 59,7 % (n = 212) qui ont reçu 5 doses ou plus et 43,1 % (n = 153) qui ont reçu plus de 10 doses. Les patients pédiatriques qui ont reçu l'acétaminophène injectable à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg toutes les 4 heures, toutes les 6 heures ou toutes les 8 heures. L'exposition maximale était de 6,8 et 7,1 jours chez les enfants et les adolescents, respectivement. Environ 48 % des patients traités par l'acétaminophène injectable ont expérimenté des événements indésirables qui étaient majoritairement d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus communs (incidence \geq 5 %) chez les patients pédiatriques traités par l'acétaminophène injectable étaient la nausée, le vomissement, la constipation, le prurit, l'agitation et l'atélectasie.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques chez l'adulte

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés pendant leur déroulement 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les événements indésirables survenus au cours du traitement signalés par \geq 1 % des patients adultes en phase postopératoire traités par l'acétaminophène injectable lors d'essais cliniques contrôlés par placebo à doses répétées sont résumés au [Tableau 4](#) s'ils sont survenus à des taux numériquement plus élevés avec l'acétaminophène injectable qu'avec le placebo. Ces événements indésirables ont été inclus indépendamment de tout lien causal avec l'acétaminophène injectable.

Tableau 4 Événements indésirables survenus au cours du traitement dans les essais contrôlés par placebo à doses répétées, signalés par \geq 1 % des patients adultes traités par l'acétaminophène injectable et survenus à une fréquence numériquement plus élevée qu'avec le placebo

	Acétaminophène injectable n = 402 (%)	Placebo n = 379 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	138 (34,3)	119 (31,4)
Vomissement	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 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)
Blessure, intoxications et complications liées à une intervention		
Douleur au site d'incision	7 (1,7)	1 (0,3)
Investigations		
Augmentation du taux d'AST	6 (1,5)	3 (0,8)
Augmentation du taux de 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		
Maux de tête	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)

AST = aspartate aminotransférase; GGT = gamma-glutamyl transférase

Ces signalements spontanés d'événements indésirables survenus au cours du traitement chez l'adulte, particulièrement les événements indésirables survenus au cours du traitement signalés fréquemment au niveau du système gastro-intestinal tels que la nausée et le vomissement devraient être considérés dans le contexte d'une population de patients (patients en phase postopératoire) où de nombreux événements indésirables sont attendus.

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques (> 0,3 % et < 1 %) chez l'adulte

Les événements indésirables survenus au cours du traitement suivants, qui ont été inclus indépendamment de tout lien causal avec l'acétaminophène, ont été signalés par des sujets adultes traités par l'acétaminophène injectable dans les études contrôlées par placebo (n = 402), sont survenus avec une incidence de > 0,3 % à < 1 % et ont été observés à une incidence numériquement plus élevée avec l'acétaminophène injectable qu'avec le placebo (n = 379).

- **Troubles cardiaques** : palpitations
- **Troubles gastro-intestinaux** : reflux gastro-œsophagien, sions intestinaux anormaux, sensibilité abdominale, hémorroïdes, spasmes au rectum, occlusion de l'intestin grêle
- **Troubles généraux et au site d'administration** : douleur au point d'injection
- **Infections et infestations** : pneumonie, infection des plaies, mycose vulvo-vaginale
- **Blessures, intoxications et complications liées à une intervention** : hémorragie au site d'incision, sérome
- **Investigations** : augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT), diminution de magnésium sanguin, diminution de potassium sanguin
- **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

8.4 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)

Courants : signalés chez ≥ 1 % des enfants

Les événements indésirables survenus au cours du traitement signalés chez ≥ 1 % des patients pédiatriques hospitalisés en phase postopératoire souffrant de douleur et de fièvre et traités par l'acétaminophène injectable (n = 355) dans les études contrôlées par un agent actif et/ou ouvertes sont résumés ci-dessous. Ces événements indésirables ont été inclus indépendamment de tout lien causal avec l'acétaminophène injectable.

- **Troubles** du sang et du système lymphatique : anémie (3,1 %)
- **Troubles cardiaques** : tachycardie (1,1 %)

- **Troubles gastro-intestinaux** : nausée (15,2 %), vomissement (10,4 %), constipation (8,2 %), diarrhée (2,3 %), douleur abdominale (1,1 %)
- **Troubles généraux et au site d'administration** : pyrexie (4,2 %), douleur au point d'injection (3,4 %), œdème périphérique (1,1 %)
- **Infections et infestations** : infection des plaies (1,1 %)
- **Investigations** : augmentation des 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** : spasmes musculaires (2,0 %), douleur aux extrémités (1,1 %)
- **Troubles du système nerveux** : maux de tête (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 %), sibilance (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 %)

Peu courants : signalés chez > 0,3 % et < 1 % des enfants

Les événements indésirables survenus au cours du traitement suivants, qui ont été inclus indépendamment de tout lien causal à l'acétaminophène, sont survenus avec une incidence de > 0,3 % à < 1 % chez les patients pédiatriques traités par l'acétaminophène injectable dans les études cliniques contrôlées par un agent actif et ouvertes :

- **Troubles du sang et du système lymphatique** : thrombocytopénie
- **Troubles oculaires** : sécheresse oculaire
- **Troubles gastro-intestinaux** : distension abdominale, douleur abdominale haute
- **Troubles généraux et au site d'administration** : complication reliée au cathéter, écoulements au point d'entrée du cathéter, œdème facial, œdème généralisé, extravasation au point d'injection, œdème

- **Troubles hépatobiliaires** : hépatotoxicité
- **Infections et infestations** : abcès abdominal, infection au site d'incision, laryngotrachéite, infection des voies respiratoires supérieures
- **Investigations** : diminution d'hémoglobine, diminution de la saturation de l'oxygène, diminution de la numération plaquettaire
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypocalcémie
- **Troubles** musculosquelettiques et du tissu conjonctif : maux de dos, faiblesse musculaire
- **Troubles** du système nerveux : œdème cérébral, sensation de brûlure, vertiges
- **Troubles psychiatriques** : anxiété, dépression
- **Troubles rénaux et urinaires** : polyurie
- **Troubles** respiratoires, thoraciques et médiastinaux : chylothorax, trouble obstructif des voies aériennes, douleur pharyngolaryngée, insuffisance respiratoire
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : cloque, trouble cutané

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Puisque les événements indésirables après la mise en marché du produit sont signalés volontairement par une population de taille inconnue, il est généralement impossible d'estimer d'une manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament. Les événements indésirables suivants ont été signalés :

Hépatite aiguë, insuffisance hépatique, hépatite fulminante, choc anaphylactique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, hypotension, angioœdème, urticaire, arrêt cardiaque, insuffisance rénale aiguë, bronchospasme, détresse respiratoire, agranulocytose, neutropénie et thrombocytopenie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

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

L'acétaminophène, peu importe la voie d'administration, semble n'avoir qu'un potentiel limité d'interactions médicament-médicament. Les interactions médicamenteuses décrites ci-dessous sont celles qui ont généralement été signalées pour l'acétaminophène oral.

9.2 Interactions médicament-médicament

Effets d'autres substances sur l'acétaminophène

Les substances qui induisent ou régulent l'enzyme hépatique cytochrome CYP2E1 peuvent altérer le métabolisme de l'acétaminophène et augmenter son potentiel hépatotoxique. Les conséquences cliniques de ces effets n'ont pas été établies.

Une attention particulière est conseillée lorsque la prise concomitante de médicaments inducteurs d'enzymes est considérée. Ces médicaments comprennent, mais ne se limitent pas, aux barbituriques, à l'isoniazide, à la zidovudine et à la carbamazépine.

Les effets de l'éthanol sont complexes puisque l'usage excessif de l'alcool peut induire des cytochromes hépatiques, mais l'éthanol agit également en tant qu'inhibiteur compétitif du métabolisme de l'acétaminophène.

Le probénécide entraîne une réduction de près de 2 fois de la clairance de l'acétaminophène en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une réduction de la dose d'acétaminophène devrait être considérée pour le traitement concomitant par le probénécide.

L'administration concomitante de diflunisal et d'acétaminophène à des volontaires sains a entraîné une augmentation significative (50 %) des taux plasmatiques d'acétaminophène. L'acétaminophène n'a eu aucun effet sur les taux plasmatiques du diflunisal. La prudence est recommandée lors de la coadministration de diflunisal et de doses plus élevées d'acétaminophène.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase, l'imatinib et le sorafénib, inhibent la glucuronidation de l'acétaminophène in vitro. Cependant, aucun effet clinique n'a été montré dans les études. L'exposition systémique à l'acétaminophène peut être augmentée en cas d'administration concomitante avec ces médicaments. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou présentant un risque d'hépatotoxicité.

Le busulfan est éliminé de l'organisme par conjugaison avec le glutathion. L'utilisation concomitante de l'acétaminophène peut entraîner une réduction de la clairance du busulfan.

Anticoagulants

Il a été démontré que l'utilisation chronique de l'acétaminophène oral à une dose de 4000 mg/jour cause une augmentation du rapport international normalisé (RIN) chez certains patients qui ont été stabilisés par la warfarine sodique en tant qu'anticoagulant. Puisqu'aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'utilisation à court terme de l'acétaminophène injectable chez les patients prenant de la warfarine, une évaluation plus fréquente du RIN pourrait être appropriée dans de telles circonstances.

9.3 Interactions médicament-aliment

Étant donné qu'il s'agit d'un médicament administré par voie intraveineuse, les études évaluant les interactions avec les aliments ne sont pas pertinentes.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Étant donné qu'il s'agit d'un médicament administré par voie intraveineuse, les études évaluant les interactions avec les plantes médicinales ne sont pas pertinentes.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiées.

9.6 Interactions médicament-style de vie

Les effets de l'alcool sont complexes puisque l'usage excessif de l'alcool peut induire les cytochromes hépatiques, mais l'alcool agit également en tant qu'inhibiteur compétitif du métabolisme de l'acétaminophène.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'acétaminophène est un agent analgésique et antipyrétique non opiacé, non salicylé qui agit sur le système nerveux central. Bien que le lieu et le mode d'action exacts de l'acétaminophène ne soient pas clairement définis, son efficacité en tant qu'agent antipyrétique a été attribuée à son effet sur le centre de régulation de la chaleur hypothalamique, alors que son effet analgésique est dû à l'augmentation du seuil de douleur. Les modes d'action potentiels comprennent des effets centraux sur la synthèse des prostaglandines, le système des récepteurs cannabinoïdes, le système sérotoninergique et les neurones exprimant des récepteurs à potentiel de récepteur transitoire d'ankyrine-1 (TRPA1) et de vanilloïde-1 (TRPV1). Il n'existe pas de marqueurs d'activité pharmacodynamiques fiables. Les effets périphériques semblent minimes.

10.2 Pharmacodynamique

Il a été démontré que l'acétaminophène a des propriétés analgésiques et antipyrétiques lors d'études chez l'animal et chez l'humain. L'acétaminophène injectable était d'une puissance égale ou supérieure à l'acétaminophène administré par voie orale ou intrapéritonéale, comme démontré par son activité dans le test de contorsions chez la souris.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acétaminophène injectable a été étudiée chez des patients et des sujets sains comprenant des nouveau-nés prématurés jusqu'à des adultes de 60 ans. Comme indiqué dans le [Tableau 5](#), le profil pharmacocinétique de l'acétaminophène suivant l'administration d'une dose unique de 15 mg/kg par voie intraveineuse pour la population pédiatrique (nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents) est comparable à celui de l'administration de 1000 mg chez l'adulte, mais l'exposition pharmacocinétique est plus élevée chez les nouveau-nés et les nourrissons (0 à < 2 ans).

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge. De plus, la présence d'hyperbilirubinémie est associée avec une réduction de la clairance de l'acétaminophène chez les nouveau-nés.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de l'acétaminophène injectable^a

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

^a Dose unique moyenne

^b ASC_{0-τ} a été calculé après la première dose de 0 à 8 heures pour les nouveau-nés et de 0 à 6 heures pour les nourrissons, les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes

^c V_{éq} (volume de distribution à l'état d'équilibre) déterminé avec une méthode non compartimentale

Absorption et distribution : Chez l'adulte, il a été démontré que le profil pharmacocinétique de l'acétaminophène injectable est proportionnel à la dose à la suite d'une administration de doses uniques de 500, 650 et 1000 mg.

La concentration plasmatique maximale de l'acétaminophène (C_{max}) est atteinte à la fin des 15 minutes de la perfusion intraveineuse de l'acétaminophène injectable. Comparativement à la même dose d'élixir de l'acétaminophène oral, le C_{max} plasmatique suivant l'administration de l'acétaminophène injectable est jusqu'à 70 % plus élevé et le T_{max} est approximativement 30 minutes plus court (45 minutes plus court comparativement aux comprimés-capsules), alors que l'exposition systémique globale (aire sous la courbe concentration-temps [ASC]) est très similaire.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'acétaminophène injectable (exposition pharmacocinétique [ASC_{0-τ}], C_{max}, temps de demi-vie [T_½], clairance systémique [CL] et volume de distribution à l'état d'équilibre [V_{éq}]) suivant l'administration intraveineuse d'une dose unique de 15 mg/kg chez la population pédiatrique et de 1000 mg chez les adultes sont résumés dans le **Tableau 5**. L'ASC_{0-τ} observée chez les enfants et les adolescents est similaire chez les adultes, mais plus élevée chez les nouveau-nés et les nourrissons.

À des niveaux thérapeutiques, la liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques est faible (variant de 10 % à 25 %). L'acétaminophène semble être largement distribué dans la plupart des tissus du corps, excepté la graisse.

Métabolisme : L'acétaminophène est principalement métabolisé dans le foie par la cinétique de premier ordre et implique trois principales voies distinctes : la conjugaison avec le glucuronide, la conjugaison avec le sulfate et l'oxydation par la voie enzymatique du cytochrome P450, principalement le CYP2E1, pour former le métabolite intermédiaire réactif (N-acétyl-p-benzoquinone imine ou NAPQI). À des doses thérapeutiques, le NAPQI subit une conjugaison rapide (et une désactivation) avec le glutathion et est ensuite métabolisé pour former des conjugués de cystéine et d'acide mercapturique qui sont excrétés dans l'urine.

Chez l'adulte, la majorité de l'acétaminophène est conjugué avec l'acide glucuronique et, dans une moindre mesure, avec le sulfate. Ces métabolites dérivés de glucuronide et de sulfate n'ont pas d'activité biologique. Chez les nourrissons prématurés, les nouveau-nés et les jeunes nourrissons, le conjugué sulfate prédomine.

Élimination : Les métabolites de l'acétaminophène sont principalement excrétés dans l'urine. Moins de 5 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme d'acétaminophène non conjugué (libre) chez l'adulte et plus de 90 % de la dose administrée est excrétée dans les 24 heures.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE devrait être conservé dans le contenant original, incluant le suremballage, à la température ambiante (15 à 30 °C). Ne pas réfrigérer ou congeler. Utiliser immédiatement après l'ouverture.

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est pour un usage unique seulement : jeter la partie inutilisée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

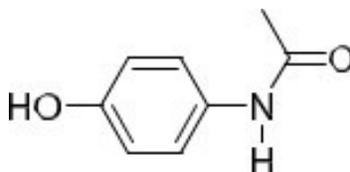
Nom propre : acétaminophène

Nom chimique : N-acétyl-p-aminophénol

Formule moléculaire : $C_8H_9NO_2$

Masse moléculaire : 151,20 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'acétaminophène apparaît comme une poudre blanche, inodore avec un point de fusion entre 168 et 172 °C.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'efficacité de l'acétaminophène injectable a été évaluée pour le traitement de la douleur aiguë chez l'adulte, dans deux essais cliniques pivots, randomisés, à double insu, contrôlés par placebo chez des patients souffrant de douleur en phase postopératoire et pour le traitement de la fièvre chez l'adulte, dans un essai clinique pivot, randomisé, à double insu, contrôlé (voir le [Tableau 6](#)).

Tableau 6 Résumé des données démographiques concernant des essais cliniques sur des patients souffrant de douleur et de fièvre postopératoires

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1 Douleur postopératoire après un remplacement complet de la hanche ou du genou	Randomisé, à double insu, trois groupes en parallèle contrôlé par un agent actif et un placebo	4 doses q6h pendant 24 heures. Groupes de traitement : 1 g acétaminophène IV, 2 g propacétamol IV ou IV placebo IV	n = 151	60,1 ans (22 – 87)	H : 51 % F : 49 %
Étude 2 Douleur postopératoire après une intervention chirurgicale abdominale par laparoscopie	Randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, avec une prolongation ouverte optionnelle allant jusqu'à 5 jours	4 doses q6h (1 g acétaminophène IV ou placebo) ou 6 doses q4h (650 mg acétaminophène IV ou placebo) pendant 24 heures	n = 244	46,2 ans (18 – 78)	H : 19 % F : 81 %
Étude 3 Antipyrétique dans un modèle de fièvre induite par une endotoxine	Randomisé, à double insu, en parallèle, contrôlé par placebo	1 dose de 1 g acétaminophène IV ou placebo	n = 60	29,9 ans (18 – 55)	H : 100 % F : 0 %

Douleur aiguë chez l'adulte (Étude 1)

L'étude 1 était une étude de phase III randomisée, à double insu, contrôlée par placebo qui évaluait l'efficacité analgésique et l'innocuité de doses uniques et répétées (q6h pendant 24 heures) de 1000 mg d'acétaminophène injectable pour le traitement de la douleur postopératoire chez 101 patients souffrant de douleur modérée à sévère après un remplacement total de la hanche ou de genou. Tout au long de l'étude, les sujets ont eu accès à des médicaments de secours (morphine) en tout temps pour traiter la douleur.

Douleur aiguë chez l'adulte (Étude 2)

L'étude 2 était une étude de phase III, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique, en parallèle, à doses répétées qui évaluait l'efficacité analgésique et l'innocuité de 1000 mg d'acétaminophène injectable administré q6h, pendant 24 heures par rapport au placebo dans le traitement de 200 patients souffrant de douleur postopératoire modérée à

sévère après une intervention chirurgicale abdominale par laparoscopie. Tout au long de l'étude, les sujets ont eu accès aux médicaments de secours (plusieurs opioïdes) en tout temps pour traiter la douleur.

Fièvre chez l'adulte (Étude 3)

L'étude 3 était une étude de phase III, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, à dose unique pour évaluer l'efficacité antipyrétique et l'innocuité de l'acétaminophène injectable par rapport au placebo pour le traitement de la fièvre induite par une endotoxine chez 60 adultes masculins sains pendant 6 heures.

Fièvre chez l'adulte (Étude 4)

Une étude de soutien à dose unique sur le traitement de la fièvre induite par une endotoxine a été conduite chez 81 hommes adultes en bonne santé afin de comparer l'efficacité de l'acétaminophène injectable à celle de l'acétaminophène oral. La réduction de la fièvre et le délai d'action ont été les principales variables d'efficacité de l'étude.

Douleur aiguë et fièvre chez les enfants

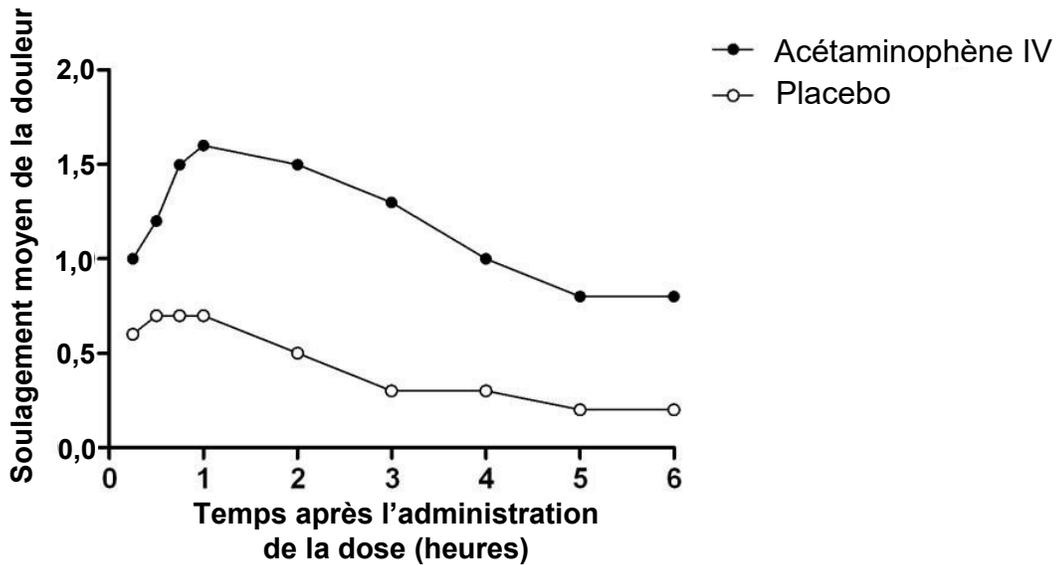
L'acétaminophène injectable a été étudié chez 355 patients dans toutes les classes d'âge pédiatrique, des nouveau-nés prématurés (≥ 32 semaines, âge postmenstruel) aux adolescents, dans deux essais cliniques contrôlés par un agent actif et trois essais cliniques ouverts sur l'innocuité et la pharmacocinétique.

13.2 Résultats de l'étude

Douleur aiguë chez l'adulte (Étude 1)

Suivant une dose unique, une différence statistiquement significative favorisant l'acétaminophène injectable comparativement au placebo a été observée pour le soulagement de douleur à 15 minutes ($p = 0,017$, **Figure 1**). Les principaux critères secondaires d'efficacité liés au soulagement de la douleur et à l'intensité de la douleur pour les doses uniques et répétées ont également été en faveur de l'acétaminophène injectable.

Figure 1 Analyse primaire de l'efficacité définie par protocole :
Soulagement moyen de la douleur



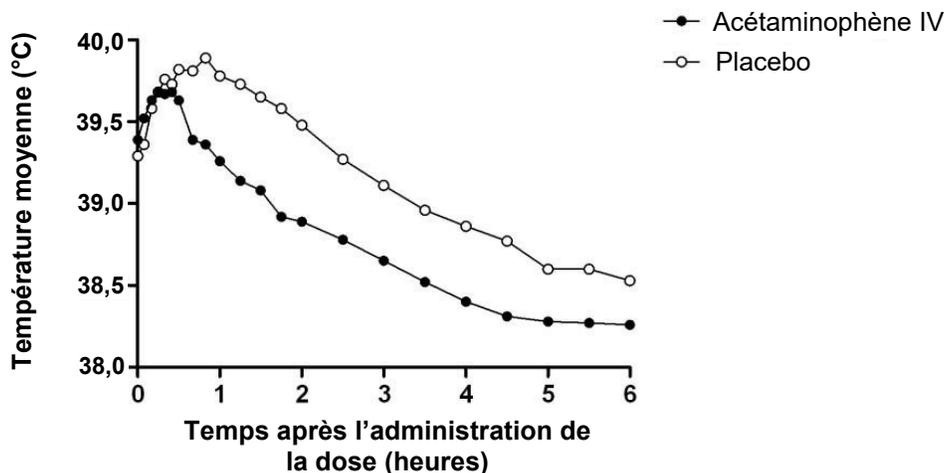
Douleur aiguë chez l'adulte (Étude 2)

Une différence statistiquement significative de $p = 0,0068$ favorisant l'acétaminophène injectable par rapport au placebo a été observée pour la somme des différences de l'intensité de la douleur sur une période de 24 heures. Les principaux paramètres secondaires d'efficacité ont également été statistiquement significatifs et en faveur de l'acétaminophène injectable par rapport au placebo.

Fièvre chez l'adulte (Étude 3)

Un effet antipyrétique statistiquement significatif de l'acétaminophène injectable a été observé par rapport au placebo ($p = 0,0001$) en mesurant la somme pondérée des différences de température pendant 6 heures. Le traitement par l'acétaminophène injectable a réduit la température maximale comparativement au placebo et a provoqué une baisse plus rapide de la température (Figure 2).

Figure 2 Température moyenne (°C) selon le temps



Fièvre chez l'adulte (Étude 4)

L'étude de soutien à dose unique sur le traitement de la fièvre induite par une endotoxine a indiqué que l'acétaminophène injectable a été plus efficace que l'acétaminophène oral dans la réduction de la fièvre dans les 2 heures suivant l'administration et a démontré un début d'action plus rapide comparativement à l'acétaminophène oral à 30 minutes.

Douleur aiguë et fièvre chez les enfants

Chez les patients pédiatriques de 2 ans et plus, les résultats d'innocuité et d'efficacité des études sur le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre suggèrent que l'acétaminophène injectable peut être utilisé dans ce groupe d'âge. Ceci est également appuyé par la similarité de ses profils pharmacocinétiques chez les enfants, les adolescents et les adultes (voir le [Tableau 5](#)).

Chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans, l'efficacité du traitement de la douleur aiguë et de la fièvre n'a pas été établie.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La toxicité associée à l'acétaminophène est proportionnelle à la dose avec un effet de seuil. Le principal organe cible est le foie. La toxicité est généralement provoquée par des 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 le CYP2E1 dans la plupart des espèces, incluant l'humain. Avec une dose thérapeutique, NAPQI réagit rapidement avec la forme réduite de glutathion pour produire les conjugués non toxiques qui sont ensuite excrétés par les reins. La réaction de détoxification nécessite la forme hépatique réduite du glutathion. Avec des doses toxiques d'acétaminophène, la concentration de glutathion physiologique n'est pas suffisante, permettant au NAPQI de réagir de manière covalente avec des protéines hépatiques essentielles et d'autres macromolécules. Des dommages subséquents touchant la mitochondrie, les membranes cellulaires, le noyau, ainsi que la perturbation de la voie de signalisation liée à la mort et à la survie cellulaires causent l'apoptose et/ou la nécrose.

Études de toxicité à doses répétées

L'acétaminophène injectable a été évalué lors des études de toxicité à doses répétées chez les rats allant jusqu'à 28 jours. Les préparations intraveineuses d'acétaminophène étaient bien tolérées sur le plan systémique, tous les événements indésirables ayant été associés au système de perfusion ou aux volumes élevés injectés.

Mutagenèse

L'acétaminophène n'a pas été mutagène dans le test de mutation bactérienne inverse (test de Ames). Par contre, l'acétaminophène s'est révélé positif pour l'essai in vitro sur des lymphomes de souris et l'essai in vitro sur l'aberration chromosomique utilisant des lymphocytes humains. Dans la littérature publiée, il a été signalé que l'acétaminophène est clastogène lorsqu'administré à des rats à une dose de 1500 mg/kg/jour (3,6 fois la dose quotidienne maximale humaine selon une comparaison de la surface corporelle). Par contre, aucun signe de clastogénicité n'a été noté à une dose de 750 mg/kg/jour (1,8 fois la dose quotidienne maximale humaine selon une comparaison de la surface corporelle), suggérant un effet de seuil.

Altération de la fertilité

Dans des études conduites par US National Toxicology Program, des évaluations de la fertilité ont été effectuées chez des souris suisses par une étude d'élevage continu. Il n'y avait aucun effet sur les paramètres de fertilité chez la souris recevant 1,7 fois la dose quotidienne maximale humaine (selon une comparaison de la surface corporelle). Même s'il n'y a pas d'effet sur la motilité des spermatozoïdes ou la densité des spermatozoïdes dans l'épididyme, il y avait une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes anormaux chez la souris recevant 1,7 fois la dose quotidienne maximale humaine (selon une comparaison de la surface corporelle) et il y avait une réduction du nombre de paires accouplées produisant une cinquième portée à cette dose, suggérant un potentiel pour une toxicité cumulative avec une administration chronique d'acétaminophène proche de la limite supérieure de la dose quotidienne.

Selon les études publiées chez les rongeurs, le traitement par l'acétaminophène oral des animaux mâles à des doses correspondant à 1,2 fois la dose quotidienne maximale humaine ou plus (selon une comparaison de la surface corporelle) entraîne une diminution du poids testiculaire, une réduction de la spermatogénèse, une réduction de la fertilité et une diminution des sites d'implantation chez les femelles ayant reçu les mêmes doses. Les effets augmentent avec la durée du traitement. La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

Études de développement

Des études de reproduction chez l'animal n'ont pas été conduites avec l'acétaminophène administré par voie intraveineuse; par contre, des études chez des rates enceintes recevant de l'acétaminophène oral durant l'organogénèse à des doses allant jusqu'à 0,85 fois la dose quotidienne maximale humaine (dose quotidienne maximale humaine = 4 grammes/jour, selon une comparaison de la surface corporelle) ont montré des signes de fœtotoxicité (réduction du poids et de la taille du fœtus) et une augmentation des variations osseuses liées à la dose (réduction de l'ossification et changements rudimentaires des côtes). La progéniture n'a montré aucun signe de malformations externes, viscérales ou squelettiques.

Lorsque les rates enceintes recevaient l'acétaminophène oral tout au long de la gestation à des doses correspondant à 1,2 fois la dose quotidienne maximale humaine (selon une comparaison de la surface corporelle), des zones de nécroses sont apparues dans le foie et les reins des rates enceintes et des fœtus. Ces effets ne survenaient pas chez les animaux ayant reçu l'acétaminophène oral à des doses correspondant à 0,3 fois la dose quotidienne maximale humaine (selon une comparaison de la surface corporelle).

Dans une étude d'élevage continu, les souris enceintes ont reçu 0,25 %, 0,5 % ou 1,0 % d'acétaminophène dans leur alimentation (357, 715 ou 1430 mg/kg/jour). Ces doses correspondent approximativement à 0,43, 0,87 et 1,7 fois la dose quotidienne maximale humaine, respectivement, selon une comparaison de la surface corporelle. Une réduction liée à la dose du poids des petits des quatrième et cinquième portées de la paire accouplée traitée est survenue durant l'allaitement et après le sevrage à toutes les doses. Les animaux dans le groupe recevant des doses élevées avaient un nombre réduit de portées par paire accouplée, une progéniture mâle avec un pourcentage accru de spermatozoïdes anormaux et des poids réduits à la naissance de la génération suivante.

Carcinogénèse

Des études à long terme chez la souris et le rat ont été effectuées par le US National Toxicology Program pour évaluer le potentiel carcinogène de l'acétaminophène. Dans des

études sur l'alimentation d'une durée de 2 ans, les rats F344/N et les souris B6C3F1 ont reçu une alimentation contenant jusqu'à 6000 ppm d'acétaminophène. Les rates ont montré des signes équivoques d'activité carcinogène selon l'augmentation des incidences de leucémie à cellules mononuclées à une dose correspondant à 0,8 fois la dose quotidienne maximale humaine de 4 grammes/jour, selon une comparaison de la surface corporelle. En revanche, aucun signe d'activité carcinogène n'a été observé chez les rats mâles (0,7 fois) or chez les souris mâles (1,2 à 1,4 fois la dose quotidienne maximale, selon une comparaison de la surface corporelle).

Études de tolérance locale

Des études non cliniques ont montré que la perfusion d'acétaminophène est bien tolérée localement chez le lapin et que l'acétaminophène ne cause pas de réactions d'hypersensibilité chez le cochon d'Inde.

Dépendance et tolérance

L'acétaminophène injectable n'a pas causé de symptômes de sevrage de type opiacé chez la souris.

15 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Acetaminophen Injection (1000 mg / 100 mL), numéro de contrôle de la présentation 209478, monographie de produit, Avir Pharma Inc. 28 novembre 2018.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE** **Acétaminophène injectable** **10 mg / mL**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre l'**ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de l'**ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE**.

Mises en garde et précautions importantes

Lésions du foie

- Ce produit contient de l'acétaminophène.
- L'acétaminophène peut être trouvé dans
 - les solutions / gouttes orales,
 - les sirops,
 - les comprimés,
 - les capsules,
 - les suppositoires,
 - les solutions intraveineuses, etc.
- Vous pourriez causer des lésions à votre foie si vous prenez plus que la dose quotidienne maximale d'acétaminophène.
- Selon votre poids, votre médecin vous indiquera combien d'acétaminophène vous pouvez prendre par jour.
- Lisez les étiquettes sur tous les produits que vous prenez pour voir s'ils contiennent de l'acétaminophène.
 - Utilisez les étiquettes pour calculer la quantité d'acétaminophène que vous avez eue par jour.
 - Gardez une trace de la quantité d'acétaminophène dans chaque dose et de la quantité que vous avez prise au cours d'une période de 24 heures.

Pourquoi l'**ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE** est-il utilisé?

Il soulage la douleur et la fièvre.

- **Adultes et enfants (2 ans et plus)**
 - pour le soulagement à court terme de la douleur légère à modérée; l'**ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE** sera utilisé lorsque votre professionnel de la santé estime nécessaire de le donner par injection dans une veine;
 - pour le soulagement de la douleur modérée à sévère lorsqu'il est utilisé avec des

- analgésiques narcotiques;
- pour le traitement de la fièvre.

- **Enfants de moins de 2 ans**

- L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

Comment l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE agit-il?

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE semble agir en bloquant les messagers chimiques dans le cerveau qui causent la douleur et la fièvre.

Quels sont les ingrédients de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE?

Ingrédient médicamenteux : acétaminophène, également connu sous les noms APAP ou paracétamol.

Ingrédients non médicamenteux : mannitol, phosphate disodique anhydre, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est offert sous les formes posologiques qui suivent :

solution pour perfusion intraveineuse; 10 mg/mL

Ne prenez pas d'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE si vous :

- êtes allergique à l'acétaminophène ou à tout ingrédient de ce produit;
- souffrez de problèmes hépatiques sévères ou d'une maladie hépatique active sévère.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez pris d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène dans les dernières 24 heures;
- souffrez d'une maladie du foie active ou avez des problèmes de foie;
- souffrez de problèmes rénaux sévères;
- souffrez d'alcoolisme;
- souffrez de malnutrition;
- êtes allergique à l'acétaminophène ou à tout autre ingrédient de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE;
- avez récemment perdu du sang;
- pensez être déshydraté;
- prenez de la warfarine (un anticoagulant);
- êtes enceinte ou allaitez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Vous devriez être prudent lorsque vous prenez les produits suivants avec l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE :

- alcool,
- probénécide,
- barbituriques,
- zidovudine,
- carbamazépine,
- isoniazide,
- diflunisal,
- imatinib,
- sorafénib,
- busulfan,
- l'utilisation à long terme de l'acétaminophène oral à une dose maximale par jour peut entraîner un risque accru d'effets secondaires de la warfarine (p. ex., saignement).

Comment prendre l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE :

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE vous sera administré par injection dans une veine par un professionnel de la santé. Les produits en vente libre contenant de l'acétaminophène ne doivent pas être pris lorsque vous recevez l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE. Votre professionnel de la santé déterminera la meilleure dose pour vous en fonction de votre poids.

Dose habituelle :

- Adultes et adolescents pesant 50 kg et plus : 1000 mg toutes les 6 heures
- Adultes et adolescents pesant moins de 50 kg : 15 mg/kg toutes les 6 heures
- Enfants de 2 à 12 ans : 15 mg/kg toutes les 6 heures

Dose quotidienne maximale :

- Adultes et adolescents pesant 50 kg et plus : 4000 mg en 24 heures
- Adultes et adolescents pesant moins de 50 kg : 75 mg/kg en 24 heures (jusqu'à 3750 mg)
- Enfants de 2 à 12 ans : 75 mg/kg en 24 heures

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

Surdose :

Si vous croyez avoir reçu trop d'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes. Une attention médicale d'urgence est critique, même si vous ne remarquez pas de signes ou de symptômes.

Si vous avez une surdose pendant que vous prenez l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE, vous pouvez ressentir ce qui suit :

- nausée
- vomissement
- transpiration
- sentiment général d'inconfort

Si cela arrive, obtenez immédiatement de l'aide médicale.

Une surdose d'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE peut causer :

- des dommages au foie
- des dommages aux reins
- un taux de sucre bas dans le sang
- une faible numération plaquettaire

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE?

Lorsque l'on vous donne de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE peut causer des effets secondaires, mais pas chez tout le monde.

Les effets secondaires chez les adultes comprennent :

- nausée
- vomissement
- maux de tête
- difficulté à dormir

Les effets indésirables chez les enfants comprennent :

- nausée
- vomissement
- constipation
- démangeaisons cutanées
- agitation
- collapsus pulmonaire

Il est important de communiquer avec votre professionnel de la santé si vous avez une condition médicale quelconque.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE			
Après une surdose, la nausée, le vomissement, la transpiration et un inconfort général peuvent survenir		✓	
Choc anaphylactique (réaction allergique violente immédiate)			✓
Hypotension (faible pression sanguine)		✓	
Neutropénie (réduction d'un type globules blancs)		✓	
Urticaire (un type d'éruption cutanée)	✓		
Angioœdème (enflure d'un tissu tel que les lèvres, les yeux, les articulations)		✓	
Détresse respiratoire		✓	
Thrombocytopénie (réduction de plaquettes sanguines)		✓	
TRES RARE			
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée) : toute combinaison de démangeaisons cutanées, d'éruption cutanée, de rougeur, cloque et desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou génitales, accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleur articulaire, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée			✓

Lésions hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissement, perte d'appétit		✓	
FREQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : symptômes tels que l'enflure du visage, des lèvres, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer ou sibillance			✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE sera entreposé par des professionnels de la santé. Il doit être conservé dans le contenant d'origine incluant le suremballage, à température ambiante (15 à 30 °C). Ne pas réfrigérer ou congeler. Le professionnel de la santé vous l'administrera immédiatement après l'ouverture.

L'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE est pour un usage unique seulement : jeter la partie inutilisée.

GARDER HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.

Pour en savoir davantage au sujet de l'ACÉTAMINOPHÈNE INJECTABLE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant www.baxter.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 719-9955.

Ce dépliant a été rédigé par :

Corporation Baxter

Mississauga (Ontario) L5N 0C2

Canada

Dernière révision : 16 août 2021