

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

Pr **ACETAMINOPHEN INJECTION**

Acétaminophène injectable

1000 mg/100 mL

(10 mg/mL)

Solution stérile pour perfusion intraveineuse

Analgésique et Antipyrétique

ATC Code: N02BE01

AVIR Pharma Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Quebec
J7C 3V4
www.avirpharma.com

Date d'approbation initiale:
13 mai 2019

Numéro de contrôle de la présentation: 209478

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable.

TABLE DE 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	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	8
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1	Populations particulières.....	10
7.1.1	Femmes enceintes	10
7.1.2	Allaitement	10
7.1.3	Enfants.....	10
7.1.4	Personnes âgées	11
8	EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1	Aperçu des effets indésirables	11
8.2	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques chez l'adulte	11
8.3	Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques (> 0,3% et < 1%) chez l'adulte	13
8.4	Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	14
8.5	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1	Aperçu	15
9.2	Interactions médicament-médicament	16
9.3	Interactions médicament-aliment	16
9.4	Interactions médicament-herbe médicinale.....	16
9.5	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	17
9.6	Interactions médicament-style de vie	17
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamique.....	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		20

12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
13	ESSAIS CLINIQUES	21
13.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	21
13.2	Résultats de l'étude	22
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
15	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	26
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

ACETAMINOPHEN INJECTION (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.

ACETAMINOPHEN INJECTION peut être donné en dose unique ou en doses répétées lorsque la voie intraveineuse est considérée cliniquement appropriée.

Enfants

Enfants ≥ 2 ans

ACETAMINOPHEN INJECTION est indiqué pour :

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

ACETAMINOPHEN INJECTION peut être donné en dose unique ou en doses répétées lorsque la voie intraveineuse est considérée cliniquement appropriée.

1.1 Enfants (< 2 ans)

Il y a des données limitées quant à l'utilisation d'ACETAMINOPHEN INJECTION chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans. ACETAMINOPHEN INJECTION n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge. ACETAMINOPHEN INJECTION contient de la povidone. Il n'existe que des données limitées supportant son utilisation sécuritaire dans ce groupe d'âge (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

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

ACETAMINOPHEN INJECTION est contre-indiqué chez :

- les patients qui ont montré par le passé des signes d'hypersensibilité à l'acétaminophène, à tout ingrédient dans la formulation, ou un composant du

contenant (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

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

3 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 d'ACETAMINOPHEN INJECTION pour éviter des erreurs de dosage qui peuvent entraîner un surdosage accidentel 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; et
- 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

ACETAMINOPHEN INJECTION 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 implique 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 maximale quotidienne d'acétaminophène inclut 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 d'ACETAMINOPHEN INJECTION pour éviter les erreurs de dosage dues à la confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (mL) qui peut entraîner un surdosage accidentel 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.

ACETAMINOPHEN INJECTION 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 ACETAMINOPHEN INJECTION 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 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 (allant jusqu'à 3750 mg)
Adultes et adolescents pesant ≥ 50 kg	1000 mg	un sac 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'ACETAMINOPHEN INJECTION, administrer la dose en insérant un système d'administration intraveineuse à travers le septum du sac. ACETAMINOPHEN INJECTION peut être administrer sans dilution supplémentaire. La solution est claire et incolore à blanc cassé/jaune. Examiner le contenu du sac avant la préparation ou l'administration. NE PAS UTILISER si des particules, une opacité ou un changement de couleur de la solution est observé. Administrer le contenu du sac par voie intraveineuse pendant une période de 15 minutes. Utiliser une technique aseptique lors de la préparation d'ACETAMINOPHEN INJECTION pour la perfusion intraveineuse. Ne pas ajouter d'autres médicaments au sac d'ACETAMINOPHEN INJECTION.

La totalité du sac de 100 mL d'ACETAMINOPHEN INJECTION n'est pas destinée à l'utilisation chez les patients de moins de 50 kg. Pour les doses de moins de 1000 mg, la dose appropriée doit être retirée du sac et placée dans un récipient séparé avant l'administration. En utilisant une technique aseptique, retirer la dose appropriée (selon le poids) du sac intact et scellé d'ACETAMINOPHEN INJECTION et placer la dose mesurée dans un récipient séparé vide et stérile (p. ex. une bouteille en verre, un récipient intraveineux en plastique, ou une seringue) pour une perfusion intraveineuse afin d'éviter le transfert et l'administration par inadvertance du

volume total du contenant disponible commercialement. Si la dose est transférée dans un récipient 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.

ACETAMINOPHEN INJECTION est un sac à usage unique et la portion inutilisée doit être jetée.

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

Le diazépam et le chlorhydrate de chlorpromazine sont physiquement incompatible avec ACETAMINOPHEN INJECTION (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 ACETAMINOPHEN INJECTION

Médicament	
<ul style="list-style-type: none"> • Chlorhydrate de buprénorphine • Tartrate de butorphanol • Chlorhydrate de cimétidine • Phosphate de dexaméthasone sodique • 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 chloride • Edisylate de prochlorpérazine • Citrate de sufentanil
Solution injectable	
<ul style="list-style-type: none"> • Solution injectable de dextrose 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Solution injectable de chlorure de sodium 0.9%

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

En cas de surdosage aigu d'acétaminophène, la nécrose hépatique potentiellement fatale dose dépendante est l'effet 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 minimales 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 générale. Des évidences cliniques et de laboratoire concernant la toxicité hépatique pourraient ne pas être apparentes 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 d'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)	Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), mannitol, povidone K12.

ACETAMINOPHEN INJECTION est une formulation stérile, claire, incolore à blanc cassé/jaune, non pyrogène, sans agent de conservation et isotonique d'acétaminophène destiné à une perfusion intraveineuse. Le pH est approximativement de 5,5.

ACETAMINOPHEN INJECTION est disponible en boîte de 12 sacs en plastique sans latex de 100 mL. Chaque 100 mL de solution stérile contient 1000 mg d'acétaminophène, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, eau, mannitol, povidone K12. Le pH est ajusté avec l'hydroxyde de sodium.

ACETAMINOPHEN INJECTION contient de la povidone K12, une povidone de faible poids moléculaire. Administrée par voie intraveineuse, la povidone de faible poids moléculaire devrait être facilement excrétée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez 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 sur la warfarine de sodium, comme 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 à 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 avoir 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 inclut 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 d'acétaminophène chez les patients avec les conditions suivantes : 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 considéré en cas de surdosage.

Rénal

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

Réactions d'hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie associés à l'utilisation de l'acétaminophène ont été rapportés après la commercialisation du produit. Les signes cliniques incluent le gonflement du visage, de la bouche et de la gorge, détresse respiratoire, urticaire, éruption cutanée et prurit. Des cas peu fréquents d'anaphylaxie mortelle nécessitant des soins médicaux au cours du traitement ont été rapportés. L'administration d'ACETAMINOPHEN INJECTION 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 réagir rapidement aux symptômes initiaux de ces réactions qui peuvent survenir sans avertissement, mais peuvent se manifester par toute 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 ACETAMINOPHEN INJECTION peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Toutefois, des données sur l'utilisation orale de l'acétaminophène chez les femmes enceintes n'ont montré aucune augmentation du risque de malformations congénitales majeures. ACETAMINOPHEN INJECTION devrait être donné aux femmes enceintes seulement si les bénéfices pour la mère surpassent clairement les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Alors que des études dédiées à l'acétaminophène injectable n'ont pas été conduites chez les femmes qui allaitent, l'acétaminophène est secrété 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 d'acétaminophène et a récidivé lorsque la mère a repris l'utilisation d'acétaminophène. Les bénéfices de l'allaitement lors de l'utilisation d'ACETAMINOPHEN INJECTION 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 d'ACETAMINOPHEN INJECTION pour le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre n'ont pas été établies. ACETAMINOPHEN INJECTION 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. ACETAMINOPHEN INJECTION contient de la povidone. Il n'existe que des données limitées supportant son utilisation sécuritaire dans ce groupe d'âge (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Chez les patients pédiatriques de 2 ans et plus, l'innocuité et l'efficacité d'ACETAMINOPHEN INJECTION pour le traitement de la douleur aiguë et de la fièvre sont supportées par des évidences 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 de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observé entre ces sujets et les sujets plus jeunes et d'autres études cliniques rapportées n'ont pas identifié des 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 que 10 doses. La plupart des patients (86,9%) étaient traités avec l'acétaminophène injectable 1000 mg toutes les 6 heures à la suite d'une chirurgie. Environ 69% des patients ayant été traité avec l'acétaminophène injectable et 71% des patients ayant été traité avec le placebo ont expérimenté des effets indésirables (EIs). Ces effets indésirables étaient majoritairement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus communs (incidence \geq 5%) chez les patients adultes traités avec l'acétaminophène injectable étaient la nausée, le vomissement, les maux de têtes et l'insomnie.

Au total, 355 patients pédiatriques ont reçu l'acétaminophène injectable lors d'essais cliniques contrôlés par un 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 avec l'acétaminophène injectable ont expérimenté des effets indésirables qui étaient majoritairement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus communs (incidence \geq 5%) chez les patients pédiatriques traités avec 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 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 effets indésirables apparus au cours du traitement, rapportés par $\geq 1\%$ des patients en phase post-opératoires traités avec l'acétaminophène injectable, lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, à doses répétées, sont résumés au **Tableau 4**, s'ils surviennent à des taux numériquement plus élevés avec l'acétaminophène injectable qu'avec le placebo. Ces effets indésirables ont été inclus indépendamment de tout lien causal avec l'acétaminophène injectable.

Tableau 4 Effets indésirables apparus au cours du traitement dans les essais contrôlés par placebo, à doses répétées rapportés par $\geq 1\%$ des patients adultes traités avec l'acétaminophène injectable et à une fréquence 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 site de perfusion	11 (2,7)	9 (2,4)
Douleur au site 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)
Désordres 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)
Désordres 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 rapports spontanés d'effets indésirables apparus au cours du traitement chez l'adulte, particulièrement les effets indésirables apparus au cours du traitement rapportés 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 post-opératoire) où de nombreux effets indésirables sont attendus.

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

Les effets indésirables apparus au cours du traitement suivants, qui ont été inclus indépendamment de tout lien causal avec l'acétaminophène injectable, ont été rapportés par des sujets adultes traités avec 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, sons intestinaux anormaux, sensibilité abdominale, hémorroïdes, spasmes au rectum, occlusion de l'intestin grêle
- **Troubles généraux et au site d'administration** : douleur au site de perfusion
- **Infections et infestations**: pneumonie, infection des plaies, mycose vulvovaginale
- **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
- **Désordres respiratoires, thoracique et médastinaux** : 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 : rapportés chez $\geq 1\%$ des enfants

Les effets indésirables apparus au cours du traitement rapportés chez $\geq 1\%$ des patients pédiatriques hospitalisés en phase post-opératoire souffrant de douleur et de fièvre traités avec l'acétaminophène injectable (n = 355) dans les études actives et/ou ouvertes sont résumés ci dessous. Ces effets indésirables ont été inclus indépendamment de tout lien causal à l'acétaminophène injectable.

- **Désordres 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 site de perfusion (3,4%), œdème périphérique (1,1%)
- **Infections and 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%)
- **Désordres musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : spasmes musculaires (2,0%), douleur aux extrémités (1,1%)
- **Désordres du système nerveux** : maux de tête (2,5%)
- **Troubles psychiatriques** : agitation (5,6%), insomnie (1,1%)
- **Troubles rénaux et urinaires** : oligurie (1,4%)
- **Désordres respiratoires, thoracique et médastinaux** : 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 : rapportés chez $> 0,3\%$ et $< 1\%$ des enfants

Les effets indésirables apparus 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 avec l'acétaminophène injectable dans les études cliniques actives et ouvertes :

- **Désordres du sang et du système lymphatique** : thrombocytopénie
- **Troubles oculaires** : sécheresse oculaire

- **Troubles gastro-intestinaux** : distension abdominale, douleur abdominal haute
- **Troubles généraux et au site d'administration** : complication reliée au cathéter, décharge au site du cathéter, œdème facial, œdème généralisé, extravasation au site de perfusion, œdème
- **Troubles hépatobiliaires** : hépatotoxicité
- **Infections and 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 du compte plaquettaire
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypocalcémie
- **Désordres musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : maux de dos, faiblesse musculaire
- **Désordres du système nerveux** : œdème cérébral, sensation de brûlure, vertiges
- **Troubles psychiatriques** : anxiété, dépression
- **Troubles rénaux et urinaires** : polyurie
- **Désordres respiratoires, thoracique et médistinaux** : chylothorax, trouble obstructif des voies aériennes, douleur pharyngolaryngée, insuffisance respiratoire
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : cloque, trouble cutanée

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

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

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

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 rapportés pour l'acétaminophène oral.

9.2 Interactions médicament-médicament

Effets des 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.

La 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 avec 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 co-administration de diflunisal et de doses 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 d'acétaminophène peut entraîner une réduction de la clairance du busulfan.

Anticoagulants

Il a été montré 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 sur la warfarine de sodium, comme anticoagulant. Puisque 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 dans de tels circonstances.

9.3 Interactions médicament-aliment

En tant que médicament administré par voie intraveineuse, les études évaluant les interactions avec les aliments ne sont pas pertinentes.

9.4 Interactions médicament-herbe médicinale

En tant que médicament administré par voie intraveineuse, les études évaluant les interactions avec les herbes médicinales ne sont pas pertinentes.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

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 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 centrale. Bien que le site et le mécanisme d'action exacts de l'acétaminophène ne soient pas clairement définis, son efficacité en tant qu'agent antipyrétique a été attribué 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 mécanismes d'action potentiels comprennent des effets centraux sur la synthèse des prostaglandines, le système de 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 actions périphériques semblent être minimales.

10.2 Pharmacodynamique

Il a été montré que l'acétaminophène a des propriétés analgésique et antipyrétique 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, tel que 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 1 000 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.

ACETAMINOPHEN INJECTION contient de la povidone à faible poids moléculaire (povidone K12) et les données disponibles supportant son utilisation sécuritaire chez les nouveau-nés et les nourrissons sont limitées. La povidone est un ingrédient inactif qui n'est pas métaboliser avant son élimination rénale, probablement principalement par filtration glomérulaire. Comme la filtration glomérulaire arrive à maturité chez les nourrissons de 3 à 5 mois, la clairance de la povidone peut être légèrement plus lente chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants, bien

que le potentiel d'accumulation de la povidone soit inconnu dans ce groupe d'âge. Le risque d'accumulation de la povidone K12 chez les enfants plus âgés et les adultes est faible.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétique de l'acétaminophène injectable

Sous-population ^a	C _{max} , mcg/mL Moyenne (écart type)	t _½ , h Moyenne (écart type)	ASC _{0-T} ^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 to < 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)	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-T} 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, le profil pharmacocinétique de l'acétaminophène injectable a été démontré proportionnel à la dose à la suite d'une administration de doses uniques de 500, 650 et 1000 mg.

La concentration plasmatique maximale d'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 d'acétaminophène oral, le C_{max} plasmatique suivant l'administration d'acétaminophène injectable est jusqu'à 70% plus élevé et le T_{max} est approximativement 30 minutes plus tôt (45 minutes plus tôt comparativement aux caplets), alors que l'exposition systémique globale (aire sous la courbe de concentration-temps (ASC)) est très similaire.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'acétaminophène injectable (exposition pharmacocinétique [ASC_{0-T}, 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-T} observé 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 les 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 les conjugués cystéine et acide mercapturique qui sont excrétés dans l'urine.

Chez l'adulte, la majorité de l'acétaminophène est conjugué avec l'acide glucuronique et, à 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% est excrété dans l'urine en tant qu'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

ACETAMINOPHEN INJECTION devrait être conservé dans le contenant original, incluant le sachet d'emballage métallisé, à la température ambiante (15 à 30 °C). Ne pas réfrigérer ou congeler. Mettre à l'abri de la lumière. Utiliser immédiatement après ouverture.

ACETAMINOPHEN INJECTION est pour un usage unique seulement : jeter la portion inutilisée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

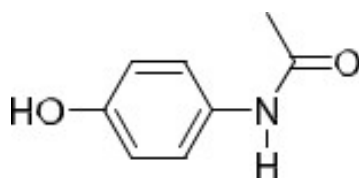
Nom propre : acétaminophène

Nom chimique : N-acétyl-p-aminophénol

Formule moléculaire : $C_8H_9NO_2$

Masse moléculaire : 151.16

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'acétaminophène apparaît comme une poudre blanche, inodore avec un point de fusion entre 168-172 °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 post-opératoire et pour le traitement de la fièvre chez l'adulte, dans un essai clinique pivot, randomisé, à double insu, contrôlé (voir **Tableau 6**).

Tableau 6 Résumé des données démographiques sur les patients dans les essais cliniques selon les indications spécifiques

No de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1 Douleur post-opératoire après un remplacement complet de la hanche ou du genou	Randomisé, à double insu, trois groupes en parallèle contrôlé par un actif et un placebo	4 doses q6h pendant 24 heures. Groupes de traitement : 1 g IV acétaminophène, 2 g IV propacétamol, ou IV placebo	n = 151	60,1 ans (22 – 87)	M: 51% F: 49%
Étude 2 Douleur post-opératoire après une chirurgie abdominal laparoscopique	Randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, avec une extension ouverte optionnel allant jusqu'à 5 jours	4 doses q6h (1 g IV acétaminophène ou placebo) ou 6 doses q4h (650 mg IV acétaminophène ou placebo) pendant 24 heures	n = 244	46,2 ans (18 – 78)	M: 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 IV acétaminophène ou placebo	n = 60	29,9 ans (18 – 55)	M: 100% F: 0%

Douleur aiguë chez l'adulte (Étude 1)

L'étude 1 était une étude de phase III, randomisées, à double insu, contrôlé par placebo qui évaluait l'efficacité analgésique et l'innocuité de doses unique et répétées (q6h pendant 24 heures) de 1000 mg d'acétaminophène injectable pour le traitement de la douleur post opératoire 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 toute 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 post-opératoire modérée à sévère après une chirurgie 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 mâles 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

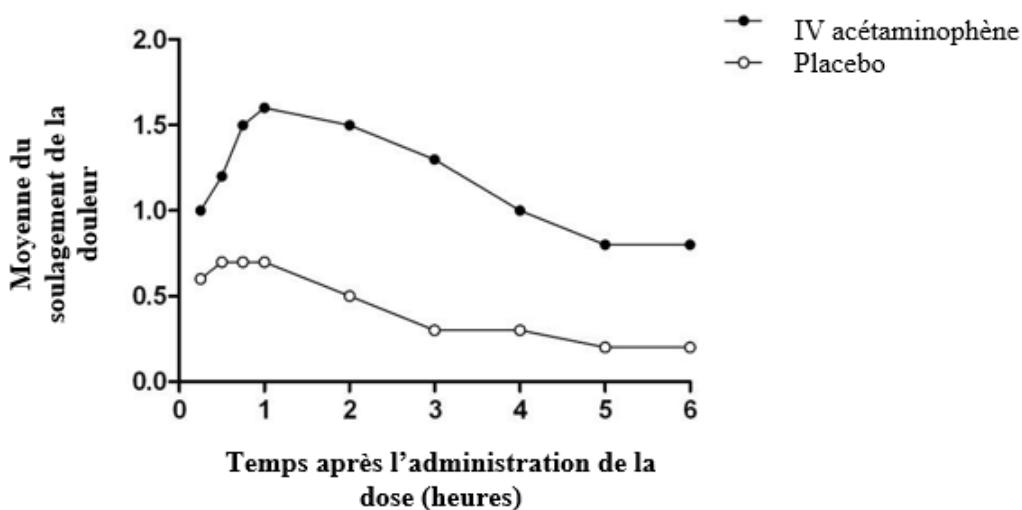
L'acétaminophène injectable a été étudié chez 355 patients à travers toutes les classes d'âge pédiatrique, des nouveau-nés prématurés (≥ 32 semaines, âge post-menstruelle) aux adolescents, dans deux essais cliniques contrôlés par un actif et trois essais cliniques ouverts sur l'innocuité et la pharmacocinétique.

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 reliés au soulagement de la douleur et à l'intensité de la douleur pour les doses uniques et répétées ont été en faveur de l'acétaminophène injectable.

Figure 1 Analyse primaire de l'efficacité définie par protocole : Soulagement Moyen de la Douleur



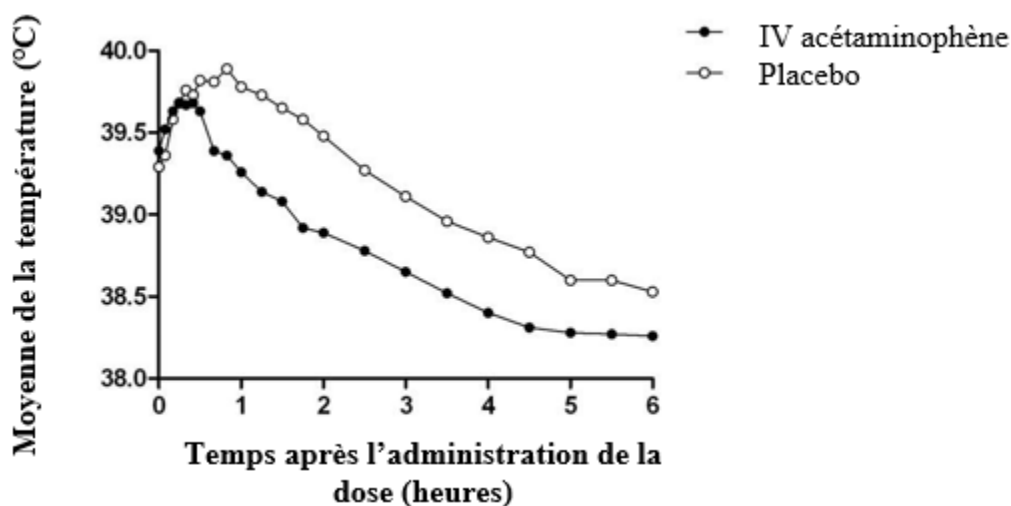
Douleur aiguë chez l'adulte (Étude 2)

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 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 avec 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 support, 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 supporté par la similarité du profil pharmacocinétique des enfants, des adolescents et des adultes (voir **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 dose-dépendante avec un effet de seuil. Le principal organe cible est le foie. La toxicité est généralement provoquée par des doses hautement 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 reliée à la mort et 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 formulations intraveineuses d'acétaminophène étaient bien tolérées systématiquement, avec tous les effets indésirables étant attribués au système de perfusion ou aux grands volumes infusés.

Mutagénèse

L'acétaminophène n'a pas été mutagène dans le test de mutation 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 d'aberration chromosomique utilisant des lymphocytes humains. Dans la littérature publiée, il a été rapporté que l'acétaminophène est clastogène lorsqu'une dose de 1500 mg/kg/jour a été administré à un modèle de rat [3,6 fois la dose quotidienne maximale humaine], selon une comparaison de la surface corporelle]. Par contre, aucune clastogénicité 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 complétés 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 significatif 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 d'accouplements 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.

Les études publiées chez les rongeurs ont rapporté que le traitement avec l'acétaminophène oral des animaux mâles à des doses qui sont 1,2 fois la dose quotidienne maximale humaine ou plus (selon une comparaison de la surface corporelle) entraîne une diminution du poids testiculaires, 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

Alors que les études de reproduction chez l'animal n'ont pas été conduites avec l'acétaminophène administré par voie intraveineuse, des études chez des rats 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 foetotoxicité (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 aucune évidence de malformations externes, viscérale ou squelettiques.

Lorsque les rats enceintes recevaient l'acétaminophène oral tout au long de la gestation à des doses de 1,2 fois la dose quotidienne maximale humaine (selon une comparaison de la surface corporelle), des surfaces de nécroses ont apparu dans le foie et les reins des rats enceintes et des fœtus. Ces effets ne survenaient pas chez les animaux ayant reçu l'acétaminophène oral à des doses 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, or 1430 mg/kg/jour). Ces doses sont approximativement 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 d'accouplement 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 d'accouplement, une progéniture mâle avec un pourcentage accru de spermatozoïdes anormaux et des poids à la naissance réduites de la prochaine génération.

Carcinogénèse

Des études à long terme chez la souris et le rat ont été complétées par *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 rats femelles ont démontré une évidence équivoque de l'activité carcinogène selon l'augmentation des incidences de leucémie à cellules mononuclées à 0,8 fois la dose quotidienne maximale humaine de 4 grammes/jour, selon une comparaison de la surface corporelle. En revanche, il n'y a pas d'évidence d'activité carcinogène chez les rats mâles (0,7 fois) or chez les souris mâles (1,2-1,4 fois la dose quotidienne maximale, selon une comparaison de la surface corporelle).

Étude tolérance locale

Les 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

Ofirmev[®], Monographie de Produit, Numéro de contrôle : 212275. Mallinckrodt Hospital Products Inc., 30 janvier 2018.