



15 septembre 2016

## Avis

Notre numéro de dossier :

### Ligne directrice révisée : Norme d'étiquetage pour l'acétaminophène

La version définitive de la *Ligne directrice – Norme d'étiquetage pour l'acétaminophène* révisée de Santé Canada est maintenant disponible. Les commentaires et suggestions issus de la consultation sur l'ébauche de la ligne directrice, qui a eu lieu de septembre à décembre 2015, ont été examinés et pris en considération lors de la finalisation de ce document. La norme d'étiquetage de l'acétaminophène a été modifiée en fonction des résultats de l'examen de celle-ci mené en 2014, qui recommandait que l'étiquette comporte une mise en garde plus vigoureuse concernant la consommation d'alcool et davantage de renseignements sur l'innocuité du contenu du produit, et que les préparations liquides pour enfants soient munies d'un dispositif de mesure de la dose. Une copie du Résumé de l'examen d'innocuité - Acétaminophène - Lésions du foie peut être consultée à l'adresse suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/acetamino-fra.php>.

Cette norme d'étiquetage remplace la *Norme d'étiquetage pour l'acétaminophène* du 28 octobre 2009. La norme d'étiquetage mise à jour comprend un tableau de renseignements sur le médicament qui fournit de l'information sur l'innocuité dans un langage simple et un format facile à lire pour aider les consommateurs à repérer aisément les produits qui contiennent de l'acétaminophène, à comprendre les risques de lésions du foie et à respecter le mode d'emploi. Le tableau présente également des instructions relatives à l'alcool et répertorie plus clairement les produits qui contiennent de l'acétaminophène.

Cette version définitive de la norme d'étiquetage entre en vigueur immédiatement pour toutes les nouvelles demandes d'autorisation de mise en marché. Les détenteurs d'autorisations de commercialisation de produits existants sont vivement encouragés à effectuer aussitôt que possible les modifications nécessaires en matière d'étiquetage en présentant une étiquette mise à jour pour fins d'examen par l'intermédiaire d'un Changement post-autorisation relevant du Titre 1 Santé Canada s'attend à ce que tous les produits soient conformes à la nouvelle norme d'étiquetage d'ici mars 2018 et prendra les dispositions réglementaires nécessaires, si les circonstances l'exigent, pour résoudre le cas de tout produit non conforme à la norme d'étiquetage révisée qui serait encore sur le marché.

Cette norme d'étiquetage doit également servir à renseigner l'étiquetage de produits qui, outre d'autres ingrédients (autres que la caféine ou la codéine, qui sont abordées dans la norme), contiennent de l'acétaminophène, mais qui ne seraient pas présentés à Santé Canada dans le cadre du volet de la norme d'étiquetage.

Comme pour toute ligne directrice ou toute norme d'étiquetage, d'autres approches peuvent être acceptables pourvu qu'elles soient justifiées par des explications et des données appropriées. Dans de tels cas, une demande en dehors de la présente norme d'étiquetage doit être déposée. Si vous avez des questions ou des commentaires relatifs au contenu de cette ligne directrice, veuillez les envoyer à l'adresse suivante :

Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Immeuble Graham Spry  
250, avenue Lanark  
Indice de l'adresse : 2003  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Télécopieur : 613-954-2877  
Courriel : [NNHPD\\_DPSNSO@hc-sc.gc.ca](mailto:NNHPD_DPSNSO@hc-sc.gc.ca)

**Canada**



# LIGNE DIRECTRICE

## Norme d'étiquetage pour l'acétaminophène

Publication autorisée par la  
ministre de la Santé

Date d'adoption	2016/08/05
Date d'entrée en vigueur	2016/09/15

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

Canada

<p>Notre mission est d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé.</p> <p style="text-align: right;"><i>Santé Canada</i></p>	<p>Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiennes et Canadiens tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de santé et des aliments;</li><li>• en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiennes et Canadiens de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.</li></ul> <p style="text-align: right;"><i>Direction générale des produits de santé et des aliments</i></p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

© Ministre, Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2016

***Also available in English under the following title: Guidance Document: Acetaminophen Labelling Standard***

## AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel en vue d'appliquer les mandats et les objectifs de Santé Canada d'une façon équitable, uniforme et efficace

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

En corollaire à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou des documents supplémentaires, ou de définir toute condition dont il n'est pas explicitement question dans la présente ligne directrice, afin que le Ministère puisse évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

## TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	1
2. INGRÉDIENTS MÉDICINAUX.....	1
3. FORMES PHARMACEUTIQUES.....	2
4. UTILISATIONS.....	2
4.1 Indications acceptables .....	2
4.2 Indications inacceptables .....	3
5. POSOLOGIE.....	3
5.1 Posologie pour les adultes et les enfants de 12 ans et plus .....	3
5.2 Posologie pour les enfants de moins de 12 ans .....	4
<b>5.3 Considérations posologiques</b> .....	5
<b>5.4 Combinaisons</b> .....	6
6.1 Étiquettes intérieures et extérieures de tous les produits à base d'acétaminophène.....	6
6.2 Mises en garde additionnelles pour les combinaisons avec 65 mg de caféine.....	7
6.3 Mises en garde additionnelles pour les combinaisons avec la codéine.....	8
7. TABLEAU DE RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT : RECOMMANDÉ (NON OBLIGATOIRE) .....	9
8. AUTRES EXIGENCES .....	10
8.1 Pour tous les produits.....	10
8.2 Pour les produits contenant de la codéine .....	11
9. SPÉCIFICATIONS .....	12
10. INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX .....	12
11. REMARQUES SPÉCIALES .....	13
12. RÉFÉRENCES.....	14

## 1. INTRODUCTION

La présente norme d'étiquetage décrit les exigences à remplir pour recevoir une autorisation de mise en marché [un numéro d'identification du médicament (DIN)] pour les analgésiques oraux vendus sans ordonnance qui contiennent de l'acétaminophène comme ingrédient unique ou en association à la caféine et/ou la codéine. Les préparations pédiatriques contenant de la codéine ne sont pas acceptables au titre de la présente norme d'étiquetage.

## 2. INGRÉDIENTS MÉDICINAUX

**TABLEAU 1 : Ingrédients médicinaux du médicament et unités posologiques**

Désignation principale de l'ingrédient médicinal	Unités posologiques (adultes ≥ 12 ans) <sup>a</sup>	Unités posologiques (enfants < 12 ans) <sup>b</sup>	Exigence réglementaire particulière
Acétaminophène	325 mg	80 mg/mL ou 160 mg/5 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>C.09.020 (1), (2) du <i>Règlement sur les aliments et drogues</i> (RAD).</li> <li>Une forme posologique liquide doit se composer soit de doses normales en mL pour les gouttes, soit de doses en cuillerée à thé (5 mL) pour les autres formulations liquides. C.09.022 (4), (5);</li> <li>Un dispositif doseur précis doit être fourni et être capable de délivrer une dose exacte de 0,5 mL de gouttes pour enfants. C.09.022 (6)</li> </ul>
	500 mg		L'étiquette doit stipuler qu'il ne s'agit pas d'une unité posologique normale <sup>c</sup> .
	650 mg		L'étiquette doit stipuler qu'il ne s'agit pas d'une unité posologique normale <sup>c</sup> .
Caféine	15 ou 65 mg <sup>d</sup>	S.O.	L'acétaminophène et la caféine sont acceptables dans des produits combinés. C.09.021 (1) du RAD.
Codéine <sup>e</sup>	8 mg (solide) 20 mg/30 mL (liquide) <sup>e</sup>	0 mg	Peut-être combinée avec une dose d'acétaminophène pour adulte + 15 mg de caféine par unité posologique <sup>f</sup> .

<sup>a</sup> À noter que pour les formes liquides, l'unité posologique normale pour un adulte est de 325 mg par cuillerée à thé (5 mL). C.09.022 (7).

<sup>b</sup> C.09.024 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

<sup>c</sup> C.09.022 (1), (2) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

<sup>d</sup> La codéine peut être combinée avec de la caféine (15 mg) et une unité posologique d'acétaminophène. Une dose de caféine de 65 mg peut être combinée à une unité posologique d'acétaminophène. Toute autre combinaison sera examinée hors du cadre de la norme d'étiquetage.

<sup>e</sup> Les préparations pédiatriques contenant de la codéine ne sont pas acceptables au titre de la présente norme d'étiquetage.

<sup>f</sup> Paragraphe 36. (1) du *Règlement sur les stupéfiants*.

### 3. FORMES PHARMACEUTIQUES

#### 3.1 Acceptables :

- Les formes posologiques orales solides à libération immédiate acceptables sont les suivantes : comprimés, caplets, capsules, comprimés à croquer, comprimés effervescents, granules ou poudres pour dissolution.
- Les formulations liquides buvables acceptables sont les suivantes : solutions, suspensions, sirops, gouttes et élixirs.

#### 3.2 Inacceptables :

- Les formes à libération modifiée, comme les liquides à libération prolongée, les formes solides orales à libération prolongée, les formes bicouches ou les formes gastrorésistantes, ne sont pas acceptables.
- Les produits qui nécessitent une évaluation d'ingrédients d'origine animale, comme les capsules de gélatine à base de tissu animal, en l'absence d'un certificat valide de conformité de la Direction européenne de la qualité du médicament ou l'équivalent).
- Les autres formes posologiques, comme les suivantes : capsules à croquer remplies de liquide, poudres destinées à une application directe dans la bouche, bandes minces, sucettes ou sucettes glacées, etc.

### 4. UTILISATIONS

Pour éviter les erreurs de dosage, les produits contenant de l'acétaminophène ne peuvent être étiquetés simultanément pour :

- les adultes et les enfants ( $\geq 12$  ans) et les enfants ( $< 12$  ans); **OU**
- les bébés ( $< 2$  ans) et les enfants ( $\geq 2$  ans).

#### 4.1 Indications acceptables

##### Analgésique ou antipyrétique

##### Antipyrétique :

- Réduit la fièvre.

##### Analgésique :

##### Soulagement temporaire des douleurs légères à modérées associées :

- aux maux de tête / aux maux de dos / à la migraine / au mal de gorge;
- à l'arthrite ou au rhumatisme;
- aux crampes prémenstruelles et menstruelles;
- aux maux de dents / aux douleurs de dentition;
- aux entorses et aux foulures musculaires;
- au rhume et à la grippe;
- à l'immunisation.



## 4.2 Indications inacceptables

Les indications suivantes à l'égard des produits contenant de l'acétaminophène sont exclues et nécessiteront une évaluation hors du cadre de la norme d'étiquetage. Ces indications comprennent les suivantes, sans s'y limiter :

- douleurs aiguës;
- traitement de l'arthrite ou du rhumatisme;
- fièvre rhumatismale;
- traitement de la migraine et symptômes connexes (nausée, sensibilité à la lumière et/ou au bruit, etc.);
- névralgie;
- adjuvant ou facilitant pour le soulagement de la douleur;
- célérité mentale, prévention de la somnolence, stimulant;
- amélioration des habiletés motrices ou cognitives;
- aide à l'endormissement;
- sédation.

## 5. POSOLOGIE

### 5.1 Posologie pour les adultes et les enfants de 12 ans et plus

**TABLEAU 2 : Posologie pour les adultes et les enfants de 12 ans et plus<sup>g</sup>**

Unité posologique <sup>g</sup>	Dose unique	Intervalle posologique <sup>h</sup>	Dose quotidienne maximale <sup>i</sup>	Unités posologiques quotidiennes maximales
325 mg	1 ou 2 x 325 mg	toutes les 4 à 6 heures	4 000 mg	12
500 mg <sup>j</sup>	1 ou 2 x 500 mg	toutes les 4 à 6 heures	4 000 mg	8
650 mg	1 x 650 mg	toutes les 4 à 6 heures	4 000 mg	6

<sup>g</sup> C.01.024, C.01.025, C.09.022(1), (2) du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les autres doses ou unités posologiques recommandées ne sont pas visées par la présente norme d'étiquetage.

<sup>h</sup> AHFS<sup>®</sup> 2016; Hersh *et al.*, 2000; Moore *et al.*, 2008; Repchinsky *et al.*, 2002.

<sup>i</sup> C.01.021 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

<sup>j</sup> **Acétaminophène et caféine :**

- *Dose unique (1 ou 2 unités posologiques) :* 65 mg de caféine en association à 500 mg d'acétaminophène toutes les 4 à 6 heures (Hersh *et al.*, 2000; Ali *et al.*, 2007; J. Sawynok et TL Yaksh, 1993; Wei-Ya Zhang, 2001).
- *Dose quotidienne maximale :* 520 mg de caféine/jour.

**La posologie pour les adultes et les enfants de 12 ans et plus doit préciser :**

- a) Pour toutes les doses :
- Prendre 1 (*caplet/comprimé/etc.*) toutes les 4 à 6 heures.
- b) Pour les doses lorsqu'on recommande plus d'une unité de dosage (p. ex. teneurs de 325 mg et 500 mg) :
- Si la douleur ou la fièvre ne s'atténue pas après un (1) (*caplet/comprimé/etc.*), prendre deux (2) (*caplets/comprimés/etc.*) lors de la prochaine dose.
- c) Pour toutes les doses : **Ne pas** dépasser 4000 mg (ou X comprimés/mL/doses) par période de 24 heures.

**5.2 Posologie pour les enfants de moins de 12 ans**

La posologie en fonction de l'âge est prévue dans le *Règlement sur les aliments et drogues* (C.01.024) pour les cas où le poids de l'enfant est inconnu. La posologie en fonction du poids est aussi fournie.

**TABLEAU 3 : Posologie pour les enfants de moins de 12 ans<sup>k,l,m</sup>**

Âge (ans)	Dose unique				Dose quotidienne maximale		
	mg	X 80 mg	X 160 mg	X 325 mg	mg	X 80 mg	X 160 mg
11 à moins de 12	480	6	3	1 ½	2 400	30	15
9 à 10	400	5	2 ½	1 ¼	2 000	25	12 ½
6 à 8	320	4	2	1	1 600	20	10
4 à 5	240	3	1 ½		1 200	15	7 ½
2 à 3	160	2	1		800	10	5
Âge (mois)							
12 à 23	120	1 ½			600	7 ½	
4 à 11	80	1			400	5	
0 à 3	40	½			200	2 ½	

k C.01.024 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

l **Intervalle posologique** : Toutes les 4 à 6 heures. (AHFS, 2016; Repchinsky *et al.*, 2002).

m Les formes posologiques solides, pour lesquelles des demi-doses (1/2) ou des quarts de doses (1/4) sont recommandés, doivent être calculées adéquatement pour garantir une posologie appropriée.

**TABLEAU 4 : Posologie pour les enfants en fonction du poids<sup>n</sup>**

Poids corporel		Dose unique (mg)	Dose quotidienne maximale (mg)
Livres (lb)	Kilogrammes (kg)		
72 à 95	32 à 43,9	480	2 400
60 à 71	27 à 31,9	400	2 000
48 à 59	22 à 26,9	320	1 600
36 à 47	16 à 21,9	240	1 200
24 à 35	11 à 15,9	160	800
18 à 23	8 à 10,9	120	600
12 à 17	5,5 à 7,9	80	400
6 à 11	2 à 5,4	40	200

**La posologie pour les enfants de moins de 12 ans doit préciser :**

- a) Pour toutes les doses : **Ne pas** dépasser XX mg (ou X comprimés/mL/doses) par période de 24 heures.

**5.3 Considérations posologiques**

1. La déclaration quantitative des ingrédients médicinaux sur toute partie des étiquettes intérieure et extérieure doit être présentée de manière évidente et être accompagnée de la classe thérapeutique ou de l'indication mentionnée à la **section 4.1**, p. ex. « Ingrédient actif : acétaminophène (analgésique/antipyrétique) à 325 mg »; « Ingrédient actif : acétaminophène (soulagement de la douleur/atténuation de la fièvre) à 325 mg ».
2. Les étiquettes doivent indiquer les doses uniques et quotidiennes maximales recommandées, en plus de l'intervalle posologique du produit. La dose maximale quotidienne doit être exprimée comme suit : « Ne pas dépasser XX mg (ou X comprimés/mL/doses) par période de 24 heures. ».
3. Pour les préparations liquides, il est recommandé de fournir un dispositif de mesure de la dose, et l'énoncé suivant doit être inclus dans les directives d'emploi : « Utiliser seulement avec le dispositif de mesure fourni. »
4. Les renseignements posologiques doivent être exprimés en unités de mesure correspondant à l'étalonnage du dispositif d'administration de la dose et doivent inclure des directives qui sont cohérentes avec le dispositif de mesure.

n Temple, 1983 et 2013.

## 5.4 Combinaisons

Les demandeurs qui souhaitent associer l'acétaminophène à d'autres ingrédients médicinaux que la caféine et/ou la codéine doivent présenter une demande dérogeant à la norme d'étiquetage.

Veillez prendre note que toutes les exigences relatives à l'étiquetage de l'acétaminophène figurant dans cette norme d'étiquetage s'appliquent également à tous les produits contenant de l'acétaminophène en association avec tout autre ingrédient médicinal.

## 6. MISES EN GARDE

### 6.1 Étiquettes intérieures et extérieures de tous les produits à base d'acétaminophène

- **GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.** C.01.029 (1)<sup>o,p</sup>
- Cet emballage contient une quantité suffisante de médicament pour causer des torts sérieux à un enfant (si l'emballage contient plus de 3,2 g d'acétaminophène).  
C.01.029 (2)(c)<sup>o,p</sup>
- **NE PAS UTILISER** avec d'autres médicaments contenant de l'**acétaminophène**. En cas d'incertitude quant à la présence d'acétaminophène dans un médicament, renseignez-vous auprès d'un médecin ou d'un pharmacien.
- **NE PAS UTILISER** en cas d'allergie à l'acétaminophène ou à tout autre ingrédient dans ce produit.
  
- **Mise en garde liée au foie<sup>q</sup>** (énoncé en caractères **gras** et en **rouge** dans le texte) : Ce médicament contient de l'acétaminophène. La dose quotidienne maximale est de X <comprimés/caplets> (XX mg) toutes les 24 heures<sup>r</sup>. Des **lésions du foie graves pouvant causer la mort** peuvent survenir si le médicament est pris :
  - à une dose supérieure à la dose maximale recommandée sur 24 heures;
  - avec d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène;
  - avec trois (3) consommations alcoolisées ou plus par jour (*produits destinés aux adultes seulement*).

---

<sup>o</sup> La mise en garde doit être précédée d'un symbole bien en vue de forme octogonale, d'une couleur vive sur un fond de couleur contrastante. C.01.029 (3)

<sup>p</sup> Les éléments surlignés ci-dessus ne s'appliquent pas aux produits sous forme de comprimé effervescent ou de poudre, ou présentés dans un emballage non refermable contenant au maximum deux doses normales pour adulte. C.01.031.2 (c),(d),(f)

<sup>q</sup> Santé Canada, Résumé de l'examen d'innocuité – Acétaminophène – Lésions du foie, 9 juillet 2015.

<sup>r</sup> C.09.011 (b), C.01.024 (3)(b) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les symptômes de lésions du foie peuvent inclure les suivants :

- jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée;
  - transpiration, nausées, vomissements, maux d'estomac;
  - fatigue inhabituelle, et/ou perte d'appétit.
- 
- **Mise en garde sur les allergies :** L'acétaminophène peut provoquer de graves réactions cutanées, pouvant se présenter avec les symptômes suivants :
    - rougeurs, cloques, éruptions cutanées.

**Si l'un des symptômes énumérés ci-dessus survient, arrêter l'utilisation du produit et consulter un médecin immédiatement.**

**Consulter un médecin avant de prendre ce médicament si vous :**

- souffrez d'une affection du foie ou du rein.

**Consulter un médecin ou un pharmacien avant d'utiliser ce médicament si vous :**

- prenez un médicament à base de Warfarine pour son effet anticoagulant;
- êtes enceinte ou allaitez.

**Cesser d'utiliser le médicament et consulter un médecin si :**

- la douleur persiste plus de cinq (5) jours<sup>s</sup>;
  - la fièvre persiste après trois (3) jours<sup>f</sup>.
- 
- **En cas de surdose,** Appelez un centre antipoison ou obtenez une assistance médicale immédiate. Une attention médicale rapide est primordiale même si vous ne remarquez aucun signe ni symptôme.

## **6.2 Mises en garde additionnelles pour les combinaisons avec 65 mg de caféine**

- Éviter les autres produits contenant de la caféine. Un excès de caféine peut accélérer le rythme cardiaque et causer de la nervosité ou de l'insomnie.
- Consulter un médecin ou un pharmacien avant de prendre ce médicament si vous souffrez d'hypertension, de glaucome ou du syndrome de la vessie hyperactive.

---

<sup>s</sup> C.09.011(a) du *Règlement sur les aliments et drogues*.

### 6.3 Mises en garde additionnelles pour les combinaisons avec la codéine

- **NE PAS UTILISER si vous :**
  - êtes allergique à la codéine ou à d'autres opioïdes;
  - êtes au dernier trimestre de la grossesse ou si vous allaitez, la codéine peut être très nocive pour un bébé allaité;
  - avez de la difficulté à respirer, souffrez d'asthme, d'une affection pulmonaire chronique ou d'autres difficultés respiratoires chroniques;
  - avez subi une blessure à la tête;
  - êtes sujet à des blocages intestinaux ou à la constipation;
  - êtes sujet aux convulsions.
  
- La mise en garde suivante doit figurer en évidence dans l'espace principal des étiquettes intérieure et extérieure :

« Cette préparation renferme de la codéine et ne doit pas être administrée aux enfants sauf sur recommandation d'un médecin, d'un dentiste ou d'une infirmière praticienne. »  
[Paragraphe 36(1) du *Règlement sur les stupéfiants*].

#### **Consulter un médecin avant de prendre ce médicament si vous :**

- prenez d'autres médicaments qui peuvent vous rendre somnolent ou moins alerte (comme les analgésiques narcotiques, les antihistaminiques à effet sédatif), des antidépresseurs, d'autres médicaments sur ordonnance, plus de trois (3) boissons alcoolisées par jour, ou si vous avez subi récemment une chirurgie sous anesthésie générale.

#### **Cesser d'utiliser le médicament et consulter un médecin si :**

- vous vous sentez sous sédation ou somnolent, confus, si votre respiration est superficielle ou si vous souffrez de constipation grave.

7. TABLEAU DE RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT : RECOMMANDÉ (NON OBLIGATOIRE)<sup>†</sup>

<b>Renseignements sur le médicament</b>	
<b>Ingrédient actif (par unité posologique)</b>	<b>Objet</b>
<b>Acétaminophène XX mg</b> .....	Analgésique, antipyrétique
<p><b>Indications</b> • Réduit la fièvre • Soulagement temporaire des douleurs légères à modérées associées</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aux maux de tête ▪ aux maux de dos ▪ à la migraine ▪ au mal de gorge ▪ à l'arthrite ou aux rhumatismes</li> <li>▪ aux crampes menstruelles ou prémenstruelles ▪ aux entorses et aux claquages musculaires ▪ aux maux de dents ou aux douleurs de dentition ▪ au rhume et à la grippe ▪ à la vaccination</li> </ul>	
<p><b>Mises en garde</b></p> <p><b>Mises en garde concernant le foie :</b> L'acétaminophène peut causer de <b>graves dommages au foie, possiblement mortels</b>, si vous</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dépassez la dose recommandée par période de 24 heures</li> <li>▪ le prenez avec d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène</li> <li>▪ avec-trois (3) consommations alcoolisées ou plus par jour (produits destinés aux adultes seulement)</li> </ul> <p>Les symptômes de dommages au foie peuvent comprendre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jaunissement de la peau ou des yeux</li> <li>▪ urine foncée</li> <li>▪ transpiration</li> <li>▪ nausée</li> <li>▪ vomissement</li> <li>▪ maux d'estomac</li> <li>▪ fatigue inhabituelle</li> <li>▪ perte d'appétit</li> </ul> <p><b>Avertissement concernant les allergies :</b> L'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves. Les symptômes peuvent comprendre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rougeur de la peau</li> <li>▪ cloques</li> <li>▪ éruption cutanée</li> </ul> <p><b>Si l'un des symptômes énumérés ci-dessus survient, cessez l'utilisation du produit et consultez un médecin immédiatement.</b></p> <p><b>Ne prenez pas ce produit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ avec tout autre médicament contenant de l'acétaminophène</li> <li>▪ si vous êtes allergique à l'acétaminophène ou à tout autre ingrédient de ce produit.</li> </ul> <p>En cas d'incertitude quant à la présence d'acétaminophène dans un médicament, renseignez-vous auprès d'un médecin ou d'un pharmacien.</p> <p><b>Consultez un médecin si vous souffrez</b> d'une affection du foie ou du rein.</p> <p><b>Consultez un médecin ou un pharmacien avant de prendre ce médicament si vous</b> prenez de la warfarine, un médicament anticoagulant.</p> <p><b>Cessez l'utilisation du produit et consultez un médecin si</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ la douleur persiste pendant plus de 5 jours</li> <li>▪ la fièvre persiste pendant plus de 3 jours</li> </ul> <p><b>Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez</b>, consultez un professionnel de la santé avant d'utiliser ce médicament.</p> <p><b>● Garder hors de la portée des enfants.</b> Cet emballage contient une quantité suffisante de médicament pour causer des effets nocifs graves à un enfant (si l'emballage contient plus de 3,2 g d'acétaminophène). En cas de surdose, appelez un centre antipoison ou obtenez une assistance médicale immédiate. Une attention médicale rapide est primordiale même si vous ne remarquez aucun signe ni symptôme.</p> <p><b>Directives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ne pas dépasser la dose recommandée (voir les mises en garde concernant le foie)</li> </ul> <p>Adultes et enfants de 12 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prendre 1 (comprimé/caplet/etc.) toutes les 4 à 6 heures</li> <li>▪ si la douleur ou la fièvre persistent avec 1 (comprimé/caplet/etc.), prendre 2 (comprimés/caplets/etc.) lors de la prochaine dose</li> <li>▪ ne pas prendre plus de X mg (xx comprimés) par période de 24 heures</li> </ul>	
<p><b>Renseignements supplémentaires</b> ▪ (si cette section est sans objet, supprimer cet entête)</p>	
<p><b>Ingrédients inactifs :</b> &lt;énumérer tous les ingrédients inactifs&gt;</p>	
<p><b>Si vous avez des questions</b>, appelez au 1-XXX-XXX-XXXX (ou autres coordonnées)</p>	

<sup>†</sup> L'exigence réglementaire de modifier le tableau de renseignements concernant un produit pharmaceutique vendu sans ordonnance entrerait en vigueur trois ans après l'inscription dans la partie II de la *Gazette du Canada* (13 juin 2017).

<http://gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2014/2014-07-02/html/sor-dors158-fra.php>

Les spécifications relatives au tableau de renseignements sur le produit se trouvent à la section 2.4.4 de la ligne directrice : *Guide des bonnes pratiques d'étiquetage et d'emballage pour les médicaments sans ordonnance et les produits de santé naturels*.

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/\\_guide/2016-label-package-practices-pratiques-etiquetage-emballage-non/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2016-label-package-practices-pratiques-etiquetage-emballage-non/index-fra.php)

## 8. AUTRES EXIGENCES

### 8.1 Pour tous les produits

#### Déclaration de l'acétaminophène sur l'étiquette du produit :

- **Espace principal :**
  - Produits à un seul ingrédient :
    - L'énoncé « **Contient de l'acétaminophène** » doit figurer en caractères **gras**, dans une police de 10 points et en texte **rouge** sur fond blanc dans le coin supérieur droit de l'étiquette.
  - Produits à ingrédients multiples :
    - L'énoncé « **Contient de l'acétaminophène et d'autres ingrédients** » doit figurer en caractères **gras** et dans une police de 10 points au coin supérieur droit de l'étiquette. En outre, le texte « **Contient de l'acétaminophène** » doit figurer en **rouge** sur fond blanc.
  - Pour les petits emballages produits de taille:
    - Il sera tenu compte pour les produits dont la petite taille de l'emballage. Toutefois, le texte de « **Contient de l'acétaminophène** » devrait apparaître en évidence en caractères **gras** de la police en **rouge** avec un fond blanc dans le coin supérieur droit de l'étiquette.

#### Déclaration sur l'acétaminophène dans le tableau de renseignements sur le médicament :

- Le terme **acétaminophène** doit figurer en caractères **gras** et **surligné**.

#### Déclaration des ingrédients pour tous les produits :

En ce qui concerne les produits à un seul ingrédient et/ou ceux pour lesquels il existe une norme officinale, en vertu de l'article C.01.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*, les renseignements suivants doivent figurer sur les étiquettes extérieure et intérieure :

- le nom propre du produit dans l'espace principal précédant ou suivant immédiatement la marque nominative, dans une police dont la taille fait au moins la moitié de celle de la marque.
- la liste quantitative des ingrédients médicinaux par nom propre, ou par nom commun s'ils n'en ont pas.
- la liste qualitative des ingrédients non médicinaux, clairement distingués des ingrédients médicinaux.



La Ligne directrice – Étiquetage des médicaments à usage humain de Santé Canada doit être consultée pour connaître les exigences relatives à l'étiquetage.

- Au moins l'un des formats d'emballage mis en marché doit être fourni dans un emballage protège-enfants, et l'étiquette extérieure de tous les autres contenants doit comporter un énoncé stipulant que le médicament est aussi offert dans un emballage protège-enfants. C.01.031(a)(ii),(b)<sup>P</sup>
- Pour les produits réservés aux adultes contenant plus de deux (2) ou trois (3) fois la dose normale pour adulte ou pour les produits dont la posologie recommandée dépasse 650 mg par dose unique, et/ou 4 g par jour, l'étiquette doit stipuler que le produit doit être utilisé uniquement sur recommandation d'un médecin. C.01.025
- **Produits réservés aux enfants :**
  - Le médicament doit être emballé dans un contenant à l'épreuve des enfants. C.01.031(a)(i)
  - Le format de l'emballage ne doit pas excéder 1,92 g dans les unités posologiques de 80 mg, ou 3,2 g dans les unités posologiques de 160 mg. C.01.037(c)(d);
  - Les termes « **enfants** », « **bébés** » et « **nourrissons** » doivent figurer en caractères **gras** dans l'espace principal de toutes les étiquettes afin d'éviter les erreurs de dosage.

#### **Lisibilité :**

Bien que le *Règlement sur les aliments et drogues* ne mentionne aucune taille type précise, l'article A.01.016 indique que tous les renseignements devant figurer sur une étiquette doivent :

- être inscrits de façon claire et bien en vue; et
- être facilement lisibles pour l'acheteur ou le consommateur dans une situation normale d'achat et d'utilisation.

Une personne avec une vision normale, ou portant des verres correcteurs qui rétablissent une vision normale, devrait pouvoir lire les renseignements sans effort. La couleur, le contraste, la position et l'espacement des renseignements doivent être pris en considération pour se conformer à ces exigences.

## **8.2 Pour les produits contenant de la codéine**

- Les ingrédients actifs des produits contenant de la codéine doivent être mis en évidence dans l'espace principal des étiquettes intérieure et extérieure [article 36(1) du *Règlement sur les stupéfiants*].
- Les étiquettes intérieure et extérieure doivent comporter, dans le coin supérieur gauche de l'espace principal, le symbole « N » dans une couleur en contraste avec le reste de

l'étiquette ou en caractères faisant au moins de la moitié (1/2) de la taille des autres lettres utilisées par la suite.

## 9. SPÉCIFICATIONS

La présente norme d'étiquetage décrit les exigences spécifiques à cette classe de médicaments.

- Les produits doivent respecter les exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et du Règlement connexe. Il convient aussi de signaler que tous les produits sont assujettis à la partie C, titre 2, du *Règlement sur les aliments et drogues*.
- Tous les ingrédients (médicinaux et non médicinaux) et les spécifications du produit fini doivent satisfaire aux normes décrites dans les publications mentionnées à l'annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues* ou à des normes équivalentes, ou les dépasser.
- S'il n'existe aucune monographie de l'annexe B pour la forme posologique du produit fini, les spécifications doivent être semblables à celles d'une forme posologique comparable dans les normes officinales destinées à démontrer l'identité, la puissance, la pureté et la qualité du produit.
- Les spécifications du produit fini doivent comporter des épreuves d'identification et une mise à l'essai avec limites adéquates pour le ou les ingrédients médicinaux. Les spécifications de toutes les formes posologiques devraient comporter une description de la forme posologique, notamment de ses propriétés organoleptiques, ainsi que des épreuves physico-chimiques (p. ex. pH, densité, viscosité), qui conviennent à la forme posologique. Si des agents de conservation antimicrobiens sont ajoutés au produit, un essai quantitatif avec limites adéquates doit être prévu. L'efficacité des agents de conservation antimicrobiens doit être déterminée afin de vérifier que le produit peut résister à une contamination microbienne.
- Toute modification du procédé de fabrication ayant une incidence sur l'innocuité et l'efficacité des ingrédients, comme l'utilisation d'une technologie nouvelle (p. ex. la nanotechnologie), exige des données à l'appui et sera examinée hors du cadre de la norme d'étiquetage.

## 10. INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Les ingrédients non médicinaux choisis doivent figurer dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN) actuelle et respecter les concentrations maximales qui sont prescrites dans cette base de données, dans le *Règlement sur les aliments et drogues* (RAD) et/ou dans la politique *Plantes utilisées comme produits non médicinaux dans les médicaments en vente libre pour usage humain*, s'il y a lieu.

## 11. REMARQUES SPÉCIALES

Bien que la codéine réponde à la définition d'un produit de santé naturel au titre de l'annexe 1 du RPSN, elle est exclue au titre de l'annexe 2 du RPSN parce qu'elle est visée par la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.

Les produits pour lesquels on recommande une posologie différente ou qui utilisent des unités posologiques d'acétaminophène qui diffèrent de celles énumérées aux tableaux 1 à 4 doivent faire l'objet d'une demande dérogeant à la norme d'étiquetage. Les demandeurs devront soumettre des données justificatives suffisantes en vue d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de ces produits.

Les demandes liées à des combinaisons de différents dosages d'acétaminophène, de codéine et/ou de caféine peuvent nécessiter d'autres données à l'appui pour démontrer que la combinaison présente un avantage thérapeutique par rapport aux produits existants et que les bienfaits accrus justifient une augmentation possible des risques pouvant être liés à la nouvelle combinaison (WY Zhang et AL Po, 1996; Mitchell *et al.*, 2008; BA Martell, 2007). Par conséquent, les combinaisons autres que celles mentionnées à la section 2 nécessiteront une demande dérogeant à la norme d'étiquetage.

## 12. RÉFÉRENCES

1. American Hospital Formulary Service<sup>®</sup>. AHFS Drug Information 2009<sup>®</sup>. Published by Authority of the Board of the American Society of Health-System Pharmacists<sup>®</sup>, Bethesda, Maryland.
2. Ali Z, Burnett I, Eccles R, North M, Jawad M, Jawad S, Clarke G, Milsom I. Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhea. *Current Medical Research and Opinions* 2007;23(4):841-851.
3. George R. Aronoff et coll. directeur de la rédaction. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and children*, 5<sup>e</sup> éd. Portland, OR, American College of Physicians; (2007).
4. Daniel L. Krinsky, Stefanie P. Ferreri et coll. directeur de la rédaction. *Handbook of Nonprescription Drugs*. 18<sup>e</sup> éd. Washington, District de Columbia : American Pharmaceutical Association; 2015.
5. Bradley JD, Brandt KB, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an Anti-inflammatory Dose of Ibuprofen, An Analgesic Dose of Ibuprofen, and Acetaminophen in the Treatment of Patients with Osteoarthritis of the Knee. *N Eng J Med* 1991;325:87-91.
6. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(14):1519-24.
7. Deiner HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalgia* 2005;25:776-787.
8. Draganov P, Durrence H, Cox C, Reuben A. Alcohol-acetaminophen syndrome: Even moderate social drinkers are at risk. *Postgraduate Medicine* 2000;107(1):189-195.
9. European Medicines Agency: Codeine-containing medicinal products for the treatment of cough or cold in paediatric patients; April 24, 2015  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine\\_containing\\_medicinal\\_products\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_cough\\_and\\_cold\\_in\\_paediatric\\_patients/human\\_referral\\_prac\\_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
10. Food and Drug Administration (FDA). Registre fédéral : 29 avril 2009 (vol. 74, numéro 81) : Règle définitive. 21 CFR parts 201. Organ-Specific Warnings; Internal Analgesic, Antipyretic, and Antirheumatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Monographie définitive.

11. Food and Drug Administration (FDA). CFR 21, Part 201.63. (vol. 4, révisé le 1<sup>er</sup> avril 2015). Labeling Requirements for Over-The-Counter Human Drugs; Pregnancy/breast-feeding warning.
12. *Loi et Règlements sur les aliments et drogues* : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/f-27/>, et [http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C\\_ch.\\_870/index.html](http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html).
13. Fontana J, Quallich LG. Acute Liver Failure. *Current Opinion in Gastroenterology* 2001;17(3):291-298.
14. Gashe Y, Daali Y, Fathi M, Chippe A, Cottini S, Dayer P, Desmuelles J. Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism. *New England Journal of Medicine* 2004;351:2827-31.
15. Gaziano MJ, Gibson MC. Potential for Drug-Drug Interactions in Patients Taking Analgesics for Mild-to-Moderate Pain and Low-Dose Aspirin for Cardioprotection. *The American Journal of Cardiology*, 2006;97(9A):23E-29E.
16. Ligne directrice de l'industrie : Monographie de produit. Santé Canada, 1<sup>er</sup> juin 2014.
17. Avis de Santé Canada, 8 octobre 2008. La codéine chez les mères qui allaitent. <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2008/13255a-fra.php>
18. Lignes directrices de Santé Canada, 30 juin 2016. Guide des bonnes pratiques d'étiquetage et d'emballage pour les médicaments sans ordonnance et les produits de santé naturels [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/\\_guide/2016-label-package-practices-pratiques-etiquetage-emballage-non/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2016-label-package-practices-pratiques-etiquetage-emballage-non/index-fra.php)
19. Santé Canada Résumé de l'examen d'innocuité - Acétaminophène - Lésions du foie, 9 juillet 2015. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/acetamino-fra.php>
20. Hersh EV, Moore PA, Ross G L. Over-The-Counter Analgesics and Antipyretics: A Critical Assessment. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(5):500-548.
21. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clinical Therapeutics* 2007;29 Suppl:2477-97.
22. Information for Healthcare Professionals: Use of Codeine Products in Nursing Mothers. FDA Alert August 17, 2007.U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124889.htm>
23. Kaplowitz N. Acetaminophen Hepatotoxicity: What Do We Know, What Don't We Know and What Do We Do Next? *Hepatology* 2004;23-26.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20312/full>

24. Koniman R, Chan Y H, Tan T N, Van Bever H P. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma *Pediatric Allergy and Immunology*, 2007;18:128-134.
25. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder S J. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.
26. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005 Dec;42(6):1364-72.
27. Lee WM. Acetaminophen Toxicity: Changing Perceptions on a Social/Medical Issue. *Hepatology*, 2007 Oct;46(4):966-70.
28. Martell BA, Systemic Review: Opioid Treatment for Chronic Back Pain: Prevalence, Efficacy and Association with Addiction. *Annals of Internal Medicine (Review)* 2007;146:116-127.
29. McQuay HJ, Moore RA. *An Evidence-based Resource For Pain Relief*. Oxford University Press, 2002. p. 58-77.
30. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, **Annual Report and Accounts** 2004/05. Making an effective contribution to public health. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/228822/0719.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/228822/0719.pdf)
31. Meyer D, Tobias JD. Adverse Effects Following the Inadvertent Administration of Opioids to Infants and Children. *Clinical Pediatrics*, 2005 July/August;499-503.
32. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Bristol-Myers Products, Hillside, New Jersey 07205. *Clin Pharmacol Ther*. 1994 Nov;56(5):576-86.
33. Mitchell A, van Zanten SV, Inglis K, Porter G. A Randomized Controlled Trial Comparing Acetaminophen plus Ibuprofen versus Acetaminophen plus Codeine plus Caffeine after Outpatient General Surgery. *Journal of American College of Surgeons*. 2008 March;206(3):472-479.
34. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons Ltd., 2008.
35. *Règlement sur les stupéfiants* : [http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C\\_ch.\\_1041/TexteComple.html](http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._1041/TexteComple.html).

36. Prescott LF. Paracetamol (Acetaminophen): A Critical Bibliographic Review. London: Taylor and Francis Ltd. 1996.
37. Renner B, Clarke G, Grattan T, Beisel A, Mueller C, Werner U, Kobal G, Brune K. Caffeine Accelerates Absorption and Enhances the Analgesic Effect of Acetaminophen. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Journal of Clinical Pharmacology*, 2007; 47:715-726. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0091270007299762/full>
38. Repchinsky Carol, rédactrice en chef. Patient Self-Care: Helping patients make therapeutic choices. 2<sup>e</sup> éd. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2010.
39. Sawynok J and Yaksh TL. Caffeine as an Analgesic Adjuvant: A Review of Pharmacology and Mechanisms of Action. *Pharmacological Reviews*.1993;45(1):43-85.
40. Temple A. Pediatric Dosing of Acetaminophen. *Pediatric Pharmacology*, 1983;3: 321-327.
41. Temple AR, Benson GD, Zinsenheim JR, Schweinle JE. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Trial of the Long-Term (6-12 months) Safety of Acetaminophen in Adult Patients with Osteoarthritis. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(2):222-235.
42. Temple AR, Temple BR, Kuffner KE. Dosing and Antipyretic Efficacy of Oral Acetaminophen in Children. *Clinical Therapeutics*. 2013;28(9):1361-1375.
43. United States Food and Drug Administration: Codeine Cough-and-Cold Medicines in Children: Drug Safety Communication - FDA Evaluating Potential Risk of Serious Side Effects, July 1, 2015  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm453379.htm>
44. United States Food and Drug Administration: FDA Warning on Codeine Use by Nursing Mothers, August 17, 2007  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108968.htm>
45. Zhang Wei-Ya. A Benefit-Risk Assessment of Caffeine as an Analgesic Adjuvant. *Drug Safety*, 2001;24(15):1127-1142. <http://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-200124150-00004>
46. Zhang WY, Po AL. Analgesic Efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1996;21:261-282. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.1996.tb01148.x/pdf>

47. Zimmerman H J, Maddrey WC. Acetaminophen (Paracetamol) Hepatotoxicity With Regular Intake of Alcohol: Analysis of Instances of Therapeutic Misadventure. *Hepatology* 1995;22(3):767-772.