

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paracetamol ParaCare 1000 mg comprimés effervescents

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé effervescent contient 1000 mg de paracétamol.

Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé de 1000 mg contient 435,42 mg de sodium et 100 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent.

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds (25,4 mm de diamètre), plats, à bord biseauté, sans inscription sur les deux faces, à l'odeur de citron.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Paracetamol ParaCare est indiqué chez les patients adultes à partir de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie habituelle est de 1 comprimé par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser la dose de 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour.

Toutefois, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour (soit 4 comprimés par jour). Toujours respecter un intervalle minimum de 4 heures entre deux prises.

Ne pas prendre plus d'1 comprimé (1 g) par prise.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Il convient d'évaluer la situation clinique si les douleurs persistent pendant plus de 5 jours, si la fièvre persiste pendant plus de 3 jours, ou si la fièvre ou les douleurs s'aggravent ou d'autres symptômes apparaissent.

Le paracétamol ne doit pas être utilisé en cas de forte fièvre (supérieure à 39 °C) ou de fièvre récurrente, sauf s'il a été prescrit par le médecin, car ces situations sont susceptibles d'indiquer la présence d'une maladie grave qui nécessite une évaluation médicale et un traitement.

Pour les maux de gorge, ce médicament ne doit pas être administré plus de 2 jours de suite sans évaluer la situation clinique.

Dose journalière maximale

La dose journalière maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour. Le paracétamol (acétaminophène) est un composant commun de certaines combinaisons médicamenteuses. Cela doit être pris en compte de manière à ne pas dépasser la dose journalière maximale et d'éviter le risque d'un surdosage (voir rubriques 4.4 et 4.9).

La dose journalière maximale chez les adultes qui pèsent moins de 50 kg est de 2 g/jour.

Insuffisance rénale

En présence d'une insuffisance rénale modérée à sévère, la dose doit être réduite de la manière suivante :

Débit de filtration glomérulaire	Dose
10-50 ml/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 ml/min	500 mg toutes les 8 heures

Paracetamol ParaCare 1000 mg comprimés effervescents ne conviennent pas aux patients présentant une insuffisance rénale, si une réduction de la dose est requise. D'autres formes galéniques/dosages plus adaptés doivent être utilisés.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il convient de réduire la dose ou de prolonger l'intervalle entre les prises. La dose journalière maximale ne doit pas excéder 2 g/jour, dans les cas suivants :

- atteinte hépatique chronique compensée ou active, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée
- syndrome de Gilbert (hyperbilirubinémie familiale)
- alcoolisme chronique
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique)
- déshydratation

Chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère, Paracetamol ParaCare 1000 mg comprimés effervescents peut ne pas être approprié. D'autres formes pharmaceutiques/dosages doivent être utilisés.

Sujets âgés

Il n'est pas généralement nécessaire d'adapter la posologie.

Population pédiatrique

Paracetamol ParaCare ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Ce médicament est à prendre par voie orale.

Dissoudre le comprimé complètement dans un verre d'eau et attendre que l'effervescence ait complètement disparu avant d'ingérer la solution obtenue.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, au chlorhydrate de propacétamol (pro-médicament du paracétamol), ou à l'un des excipients contenus dans le médicament mentionnés à la rubrique 6.1. Intolérance au fructose.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- L'utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. L'utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut être nocive.

Atteinte hépatique

- L'ingestion de plusieurs doses quotidiennes en une seule prise peut entraîner des dommages hépatiques graves ; elle ne s'accompagne pas toujours d'une perte de conscience. Toutefois, il convient de consulter immédiatement un médecin en raison du risque de dommages hépatiques irréversibles (voir rubrique 4.9).
- La prudence est conseillée en présence des facteurs de risque suivants qui sont susceptibles d'abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose doit être ajustée dans ces cas-là (voir rubrique 4.2) et la dose journalière maximale ne doit en aucun cas être dépassée chez ces patients. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué, et le traitement prolongé doit être évité chez les patients présentant les pathologies suivantes :
 - anémie, cardiopathie ou pneumopathie
 - hépatite aiguë
 - dysfonctionnement rénal sévère
 - dysfonctionnement hépatique sévère
 - syndrome de Gilbert (dans ce cas, une utilisation occasionnelle est acceptable, mais la prise prolongée de doses élevées peut accroître le risque d'apparition d'effets indésirables)
 - déshydratation
 - malnutrition chronique, anorexie, boulimie ou cachexie (réserves basses de glutathion hépatique)
 - déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase
- L'utilisation de paracétamol chez les patients qui consomment régulièrement de l'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus - bière, vin, liqueur - par jour) peut provoquer des dommages hépatiques.
- Chez les alcooliques chroniques, la dose journalière maximale est de 2 g de paracétamol, répartie entre plusieurs prises.
- Le profil de toxicités associé au paracétamol peut être produit soit par l'ingestion d'un unique surdosage soit par plusieurs prises de doses excessives de paracétamol.

Patients asthmatiques

- Il est recommandé de contrôler les patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique, car des réactions bronchospastiques légères ont été rapportées en cas d'administration de paracétamol à ces patients (réaction croisée). Même si ces réactions se sont uniquement produites chez une minorité de ces patients, dans certains cas, des réactions graves peuvent survenir, en particulier en cas d'administration de doses élevées de paracétamol. Son utilisation peut augmenter le risque d'apparition d'un asthme.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

- L'automédication avec du paracétamol doit être limitée en cas de traitement concomitant par anticonvulsivants car cela augmente l'hépatotoxicité et diminue la biodisponibilité du paracétamol, en particulier en cas de traitement par des doses élevées de paracétamol.
- L'utilisation simultanée de plusieurs médicaments contenant du paracétamol peut entraîner une intoxication (voir rubrique 4.9).
- Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (HAGMA) dus à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez des patients atteints de maladies graves telles qu'une insuffisance rénale grave et une septicémie, ou chez des patients souffrant de malnutrition et d'autres sources de carence en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), qui étaient traités par paracétamol à dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline, et une surveillance étroite est recommandée. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'HAGMA chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

Excipient à effet notoire

- Ce médicament contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.
- Ce médicament contient 435,42 mg de sodium par comprimé effervescent, équivalent à 21,77 % de l'apport quotidien maximum de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Interaction avec les analyses de laboratoire

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le paracétamol est intensément métabolisé dans le foie, et peut donc interagir avec d'autres médicaments qui utilisent les mêmes voies métaboliques ou qui sont en mesure d'agir en inhibant ou en induisant ces voies métaboliques. Certains de ses métabolites sont hépatotoxiques. Par conséquent, la consommation chronique d'alcool ou l'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques puissants (barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, **rifampicine**, certains **anticonvulsivants**, l'isoniazide, l'éthanol, la primidone et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), etc.) peut augmenter l'hépatotoxicité du paracétamol en raison de la formation accrue et plus rapide de métabolites toxiques. Cela peut donner lieu à des réactions hépatotoxiques, en particulier en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol. La prudence est donc de mise en cas d'utilisation concomitante de substances inductrices enzymatiques (voir rubrique 4.9).

- **Alcool éthylique** : potentialisation de la toxicité du paracétamol, due à l'induction potentielle de la production hépatique de produits hépatotoxiques dérivés du paracétamol.
- **Anticoagulants oraux (acénocoumarol, warfarine)** : potentialisation possible de l'effet anticoagulant, par inhibition de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation. Cependant, compte tenu de la pertinence clinique apparemment insuffisante de cette interaction chez la plupart des patients, il convient d'envisager un traitement antalgique alternatif par les salicylates en cas de traitement anticoagulant concomitant. Toutefois, la dose et la durée du traitement doivent être aussi faibles que possible, tout en surveillant périodiquement l'International Normalised Ratio (INR).
- **Anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, méthylphénobarbital, primidone)** : diminution de la biodisponibilité du paracétamol ainsi que potentialisation de l'hépatotoxicité en cas de surdosage, en raison de l'induction du métabolisme hépatique.
- **Isoniazide** : diminution de la clairance du paracétamol, avec potentialisation possible de son action et/ou de sa toxicité, en raison de l'inhibition de son métabolisme hépatique.
- **Lamotrigine** : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec réduction possible de son effet, en raison de l'induction potentielle de son métabolisme hépatique.
- **Métoclopramide et dompéridone** : augmentent l'absorption du paracétamol dans l'intestin grêle, en raison de l'effet de ces médicaments sur la vidange gastrique.
- **Probénécide** : réduit pratiquement de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. **La dose de paracétamol peut être divisée en deux en cas d'administration concomitante avec du probénécide.**
- **Propranolol** : augmente les concentrations plasmatiques de paracétamol, du fait de l'inhibition potentielle de son métabolisme hépatique.
- **Résines échangeuses d'ions (cholestyramine)** : diminution de l'absorption du paracétamol, avec inhibition possible de son effet, par fixation du paracétamol dans l'intestin.
- **Flucloxacilline** : La prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante, en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), notamment chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel que : insuffisance rénale sévère, sepsis, malnutrition et alcoolisme chronique. Une surveillance étroite est recommandée afin de détecter la survenue de troubles métaboliques de l'équilibre acido-basiques, plus précisément l'AMTAE, en procédant notamment à la recherche de 5-oxoprolinone dans les urines.
- **Chloramphénicol** : Le paracétamol peut modifier la pharmacocinétique du chloramphénicol. L'analyse du chloramphénicol plasmatique est donc recommandée en cas d'association avec le paracétamol.
- **Salicylamide** : peut prolonger la demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination du paracétamol.

- **Zidovudine (AZT) :** l'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut augmenter l'incidence ou l'aggravation de la neutropénie. Le paracétamol ne doit être pris simultanément avec l'AZT que sur recommandation de votre médecin.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Une grande quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse ; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.

Allaitement :

Bien que des concentrations maximales de 10 à 15 µg/ml (entre 66,2 et 99,3 µmoles/l) aient été mesurées dans le lait maternel entre 1 et 2 heures après l'ingestion par la mère d'une dose unique de 650 mg, le paracétamol ou ses métabolites n'ont pas été détectés dans les urines des nourrissons. La demi-vie du paracétamol dans le lait maternel est comprise entre 1,35 et 3,5 heure(s).

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais pas en quantités cliniquement significatives. Lorsqu'il est pris aux doses prescrites, il n'y a pas d'effets négatifs connus chez les nouveau-nés allaités.

Le paracétamol peut être utilisé chez les femmes qui allaitent à condition de ne pas dépasser la dose recommandée. La prudence s'impose en cas d'utilisation prolongée.

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'est connu lorsque Paracetamol ParaCare est pris correctement de la manière prescrite.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Paracetamol ParaCare n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Compte-rendu du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant la période d'utilisation du paracétamol sont : hépatotoxicité, toxicité rénale, altérations de la formule sanguine, hypoglycémie et dermatite allergique.

b. Tableau des effets indésirables

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections vasculaires	Rare	Hypotension
Affections hépatobiliaires	Rare	Élévation des taux de transaminases hépatiques
	Très rare	Hépatotoxicité (ictère)
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Rare	Gêne

	Très rare	Réactions d'hypersensibilité qui oscillent entre une simple éruption cutanée ou un urticaire et un choc anaphylactique.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombocytopénie, agranulocytose, leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hypoglycémie
	Fréquence indéterminée	Acidose métabolique à trou anionique élevé
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Pyurie stérile (urine trouble), effets indésirables du rein
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Des réactions cutanées graves ont été rapportées.

Description des effets indésirables sélectionnés

Acidose métabolique à trou anionique élevé

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé dus au pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque utilisant du paracétamol (voir rubrique 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir en raison de faibles taux de glutathion chez ces patients.

Si l'apparition d'effets indésirables est observée, il convient d'en informer les systèmes de pharmacovigilance et, si nécessaire, de suspendre le traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes :

Les symptômes d'un surdosage sont : étourdissements, vomissements, perte d'appétit, ictère, douleurs abdominales et insuffisance rénale et hépatique. En cas d'ingestion d'un surdosage, le patient doit être rapidement traité dans un centre médical même en l'absence de symptômes ou signes importants car, même si ces derniers sont susceptibles d'être mortels, ils ne se manifestent souvent pas immédiatement après l'ingestion, mais après le troisième jour. La nécrose hépatique peut être fatale. Une insuffisance rénale aiguë peut également apparaître.

Le surdosage du paracétamol est évalué en quatre phases, qui commencent au moment de l'ingestion du surdosage :

- **PHASE I** (12-24 heures) : nausées, vomissements, diaphorèse et anorexie ;
- **PHASE II** (24-48 heures) : amélioration clinique ; début de l'élévation des taux d'ASAT, d'ALAT, de bilirubine et de prothrombine
- **PHASE III** (72-96 heures) : pic de l'hépatotoxicité ; les taux d'ASAT peuvent atteindre une valeur de 20 000
- **PHASE IV** (7-8 jours) : rétablissement

Une hépatotoxicité peut apparaître. La dose toxique minimale est de 6 g chez l'adulte et de plus de 100 mg/kg chez l'enfant. Les doses supérieures à 20-25 g sont potentiellement fatales. Les symptômes d'une hépatotoxicité comprennent : nausées, vomissements, anorexie, malaise, diaphorèse, douleurs abdominales et diarrhées. L'hépatotoxicité ne se manifeste qu'entre 48 à 72 heures après l'ingestion. Si la dose ingérée était supérieure à 150 mg/kg ou si la quantité ingérée ne peut pas être déterminée, un échantillon sérique de paracétamol doit être obtenu à 4 heures après l'ingestion. Si une hépatotoxicité se produit, il convient de procéder à un bilan de la fonction hépatique qui doit être renouvelé à intervalles de 24 heures. L'insuffisance hépatique peut donner lieu à une encéphalopathie, à un coma et au décès.

Des concentrations plasmatiques supérieures à 300 µg/ml, retrouvées 4 heures après l'ingestion, ont été associées à des lésions hépatiques chez 90 % des patients. Cela commence à se produire lorsque les concentrations plasmatiques de paracétamol à 4 heures sont supérieures à 120 µg/ml ou lorsqu'elles sont supérieures à 30 µg/ml 12 heures après l'ingestion.

L'ingestion chronique de doses supérieures à 4 g/jour peut entraîner une hépatotoxicité transitoire. Les reins peuvent présenter une nécrose tubulaire, et il peut y avoir atteinte du myocarde.

Conduite à tenir :

Traitement d'urgence

- Hospitalisation immédiate.
- Après un surdosage, il y a lieu d'effectuer une prise de sang afin de déterminer aussitôt que possible la concentration sanguine de paracétamol, avant d'instaurer le traitement.
- Évacuation rapide du produit ingéré au moyen d'un lavage gastrique, suivi de l'administration de charbon actif (adsorbant) et de sulfate de sodium (laxatif).
- La dialyse est susceptible de réduire la concentration plasmatique de paracétamol.
- Le traitement consiste en l'administration de l'**antidote N-acétylcystéine (NAC)**, par voie intraveineuse ou orale, si possible avant la dixième heure suivant l'ingestion. La NAC peut même offrir une protection après 10 heures mais dans ce cas, un traitement prolongé est administré.
- Traitement symptomatique.
- Il convient d'effectuer un bilan de la fonction hépatique au début du traitement et de renouveler celui-ci toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les taux de transaminases hépatiques se normalisent en une à deux semaines, et il y a récupération complète de la fonction hépatique. Cependant, dans de très rares cas, une transplantation hépatique peut être indiquée.

Dans tous les cas, une aspiration et un lavage gastriques seront menés à bien, de préférence dans les 4 heures suivant l'ingestion.

Il existe un **antidote spécifique** pour les effets toxiques produits par le paracétamol : la N-acétylcystéine, qui peut être administrée par voie intraveineuse ou par voie orale.

Voie intraveineuse :

L'administration intraveineuse d'une dose de 300 mg/kg de N-acétylcystéine (équivalent à 1,5 ml/kg d'une solution aqueuse à 20 %, pH : 6,5), est recommandée pendant une période de 20 heures et 15 minutes, conformément au schéma suivant :

- Dose d'attaque : 150 mg/kg (équivalent à 0,75 ml/kg d'une solution aqueuse de 20 % de N-acétylcystéine, pH 6,5), administrée lentement par voie intraveineuse ou diluée dans 200 ml de dextrose à 5 %, administrée sur 15 minutes.
- Dose d'entretien
 - a. Initialement 50 mg/kg (équivalent à 0,25 ml/kg d'une solution aqueuse à 20 % de N-acétylcystéine, pH : 6,5) sera administrée dans 500 ml de dextrose à 5 % dans une perfusion lente sur 4 heures.

- b. Par la suite, 100 mg/kg (équivalent à 0,50 ml/kg d'une solution aqueuse à 20 % de N-acétylcystéine, pH : 6,5) sera administrée dans 1000 ml de dextrose à 5 % dans une perfusion lente sur 16 heures.

Chez l'enfant, le volume de solution de dextrose à 5 % pour perfusion doit être ajusté en fonction de l'âge et du poids de l'enfant, afin d'éviter une congestion vasculaire pulmonaire.

L'efficacité de l'antidote est maximale s'il est administré avant la fin de la période de 8 heures après l'intoxication ; elle diminue progressivement après la 8^e heure, et il est inefficace une fois que 15 heures se sont écoulées après l'intoxication.

L'administration de la solution aqueuse de N-acétylcystéine à 20 % peut être interrompue lorsque les résultats des analyses de sang montrent que les taux sanguins de paracétamol sont inférieurs à 200 µg/ml.

Effets indésirables de la N-acétylcystéine administrée par voie I.V. :

Dans des cas exceptionnels, des éruptions cutanées et une anaphylaxie ont été constatées, généralement dans l'intervalle compris entre 15 minutes et 1 heures à partir du début de la perfusion.

Voie orale :

L'antidote N-acétylcystéine doit être administré dans les 10 heures qui suivent le surdosage.

La dose d'antidote recommandée chez l'adulte est la suivante :

- une dose initiale de 140 mg/kg de poids corporel
- 17 doses de 70 mg/kg de poids corporel, une toutes les 4 heures

Chaque dose doit être diluée à 5 % avec une boisson de type cola, du jus de raisin, du jus d'orange ou de l'eau, avant d'être administrée, en raison de son odeur déplaisante et de ses propriétés irritantes ou sclérosantes. Si la dose est vomie dans l'heure suivant l'administration, elle doit être répétée.

Si nécessaire, l'antidote (dilué dans de l'eau) peut être administré par intubation duodénale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antalgiques et antipyrétiques ; Anilides

Code ATC : N02BE01

La substance active paracétamol est un antalgique qui possède également des propriétés antipyrétiques.

Le mécanisme d'action exact du paracétamol n'est pas connu, mais l'on sait qu'il agit au niveau du système nerveux central et, dans une moindre mesure, qu'il bloque la génération d'impulsions douloureuses au niveau périphérique.

Le paracétamol augmenterait le seuil de douleur en inhibant la synthèse des prostaglandines, en bloquant les cyclo-oxygénases (plus précisément, COX-3) dans le système nerveux central. Cependant, le paracétamol n'inhibe pas de manière importante les cyclo-oxygénases dans les tissus périphériques.

Le paracétamol stimule l'activité des voies sérotoninergiques descendantes, ce qui bloque la transmission des signaux nociceptifs à la moelle épinière à partir des tissus périphériques. Dans ce sens, certaines données expérimentales indiquent que l'administration par voie intrarachidienne d'antagonistes de différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques est capable de supprimer l'effet antinociceptif du paracétamol.

L'action antipyrétique est liée à l'inhibition de la synthèse de la PGE1 dans l'hypothalamus, organe de coordination physiologique du processus de thermorégulation.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration par voie orale, la biodisponibilité du paracétamol est de 75 à 85 %. Il est largement et rapidement absorbé, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en 0,5 à 2 heures en fonction de la forme pharmaceutique administrée.

Distribution

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est de 10 %. Le temps pris pour parvenir à l'effet maximum est de 1 à 3 heures, et la durée d'action est de 3 à 4 heures.

Biotransformation

Le métabolisme du paracétamol subit un effet de premier passage hépatique et suit une cinétique linéaire. Cependant, cette linéarité disparaît lorsque des doses supérieures à 2 g sont administrées. Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie (90 à 95 %), et est éliminé principalement dans les urines sous forme d'un conjugué avec l'acide glucuronique, et dans une moindre mesure, avec l'acide sulfurique et la cystéine ; moins de 5 % sont excrétés sous forme inchangée.

Les doses élevées peuvent saturer les mécanismes habituels du métabolisme hépatique, ce qui conduit à l'utilisation de voies métaboliques alternatives qui engendrent la formation de métabolites hépatotoxiques et possiblement néphrotoxiques, en raison de la déplétion du glutathion.

Élimination

La demi-vie d'élimination est de 1,5 à 3 heures (elle augmente en cas de surdosage et chez les patients insuffisants hépatiques, les sujets âgés et les enfants).

Variations physiopathologiques

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Insuffisance hépatique : le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique et il est contre-indiqué en présence d'une maladie active, en particulier une hépatite alcoolique, en raison de l'induction du CYP 2E1 qui donne lieu à une formation accrue du métabolite hépatotoxique du paracétamol.

Sujet âgé : la capacité à former des conjugués n'est pas modifiée. Une augmentation de la demi-vie d'élimination du paracétamol a été constatée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol ne présente pas d'effets toxiques, et c'est seulement aux doses très élevées qu'il entraîne une nécrose hépatique centrolobulaire chez l'animal et chez l'homme. Par ailleurs, aux doses très élevées, le paracétamol entraîne une méthémoglobinémie et une hémolyse oxydative chez le chien et le chat et dans de très rares cas chez l'homme.

Les effets suivants ont été observés lors d'études portant sur la toxicité chronique, subchronique et aiguë, menées chez le rat et la souris : lésions gastro-intestinales, modification de la numération sanguine, dégénérescence du foie et du parenchyme rénal, y compris nécrose. Les causes de ces modifications ont été attribuées d'une part au mécanisme d'action et d'autre part, au métabolisme du paracétamol. Il a été également constaté chez l'homme que les métabolites semblent produire les effets toxiques et les modifications correspondantes au niveau des organes. En outre, de très rares cas d'hépatite agressive chronique réversible ont été décrits lors de l'utilisation prolongée (par ex., 1 an) de doses thérapeutiques. Dans le cas de doses subtoxiques, les signes d'intoxication peuvent apparaître

après 3 semaines de traitement. Le paracétamol ne doit par conséquent pas être pris pendant des périodes prolongées ni à doses élevées.

Des études complémentaires n'ont pas révélé l'existence d'un risque génotoxique pertinent du paracétamol aux doses thérapeutiques, autrement dit, à des doses non toxiques.

Les études à long terme menées chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence la formation de tumeurs avec les doses de paracétamol non hépatotoxiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique anhydre (E330)

Sorbitol (E420)

Hydrogénocarbonate de sodium (E500)

Povidone (E1201)

Siméticone

Carbonate de sodium (E500)

Saccharine sodique (E954)

Macrogol

Powdarome citron premium (, préparations aromatisantes, substances aromatisantes, substances aromatisantes naturelles, maltodextrine de maïs, gomme d'acacia, alpha-tocophérol).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Boîte de films thermosoudés : 2 ans

Tube de comprimés : 2 ans

Durée d'utilisation du tube de comprimés en cours d'utilisation : 15 jours après la première ouverture

6.4 Précautions particulières de conservation

Film thermosoudé : Pas de précautions particulières de conservation.

Tube de comprimés : « Maintenir le tube de comprimés hermétiquement fermé à l'abri de l'humidité ».

Condition de conservation du tube de comprimés en cours d'utilisation :

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Film thermosoudé avec perforations contenant des doses unitaires (papier/PE/aluminium), avec 4 ou 10 comprimés par film thermosoudé.

Une boîte (carton avec notice) contient :

8 comprimés (2 films thermosoudés x 4 comprimés),

10 comprimés (1 film thermosoudé x 10 comprimés),

16 comprimés (4 films thermosoudés x 4 comprimés),

20 comprimés (5 films thermosoudés x 4 comprimés ou 2 films thermosoudés x 10 comprimés),

32 comprimés (8 films thermosoudés x 4 comprimés),

40 comprimés (10 films thermosoudés x 4 comprimés ou 4 films thermosoudés x 10 comprimés),

50 comprimés (5 films thermosoudés x 10 comprimés),

100 comprimés (25 films thermosoudés x 4 comprimés ou 10 films thermosoudés x 10 comprimés).

Tube de comprimés en polyéthylène blanc opaque et bouchon à témoin d'intégrité avec agent desséchant incorporé (gel de silice) contenant 8 ou 10 comprimés par tube de comprimés.

Une boîte (carton avec notice) contient :

8 comprimés (1 tube de comprimés x 8 comprimés),

10 comprimés (1 tube de comprimés x 10 comprimés),

16 comprimés (2 tubes de comprimés x 8 comprimés),

20 comprimés (2 tubes de comprimés x 10 comprimés),

32 comprimés (4 tubes de comprimés x 8 comprimés),

40 comprimés (5 tubes de comprimés x 8 comprimés ou 4 tubes de comprimés x 10 comprimés),

50 comprimés (5 tubes de comprimés x 10 comprimés),

100 comprimés (10 tubes de comprimés x 10 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Film thermosoudé : BE597831

Tube : BE597840

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31/03/2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2025

Date d'approbation du texte : 04/2025