

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paracetamol Krka 500 mg comprimés
Paracetamol Krka 1000 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracetamol Krka 500 mg comprimés
Chaque comprimé contient 500 mg de paracétamol.

Paracetamol Krka 1000 mg comprimés
Chaque comprimé contient 1000 mg de paracétamol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Paracetamol Krka 500 mg comprimés
Comprimé blanc en forme de capsule, portant '500' sur une face et uni sur l'autre face (17,5 mm de long x 7,3 mm x 5,7 mm d'épaisseur).

Paracetamol Krka 1000 mg comprimés
Comprimé blanc à blanc cassé, en forme de capsule, portant une ligne de cassure entre '10' et '00' d'un côté et une ligne de cassure entre 'PA' et 'RA' de l'autre côté (21,4 mm de long x 9,0 mm x 6,9 mm d'épaisseur).
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur légère à modérée et de la fièvre.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le paracétamol doit être utilisé à la dose efficace la plus faible pendant le temps le plus court possible. La dose quotidienne maximale ne doit pas être dépassée.

Adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus (≥ 55 kg de poids corporel)
500-1000 mg 3-4 fois par jour, mais pas plus de 4 g par jour. Dans des cas individuels, 500 mg 3 à 4 fois par jour peuvent suffire. L'intervalle de dosage minimum entre les doses doit être d'au moins 4 heures.

Population pédiatrique
Enfants de 9 à 12 ans (30 à 40 kg de poids corporel) 500 mg jusqu'à 3 fois par jour.

PI_Text032505 1	- Updated:	Page 2 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Enfants de 12 à 15 ans (40 à 55 kg de poids corporel) 500 mg jusqu'à 4 fois par jour.
 Les doses dépendent du poids corporel et de l'âge. La dose unique recommandée est de 15 mg/kg de poids corporel. La dose quotidienne maximale pour les patients pesant moins de 50 kg est de 60 mg/kg de poids corporel/jour.
 L'intervalle de dosage minimum entre les doses doit être d'au moins 4 heures.

Paracetamol Krka ne convient pas aux enfants de moins de 9 ans.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale modérée et sévère, la dose doit être ajustée:

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une dysfonction hépatique (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle posologique prolongée.

La dose quotidienne ne doit pas dépasser 2 g dans les situations suivantes:

- insuffisance hépatique,
- syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique),
- la consommation chronique d'alcool.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Pour usage oral. Avalez les comprimés avec une quantité suffisante d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il faut conseiller aux patients de ne pas prendre simultanément d'autres produits contenant du paracétamol. L'utilisation concomitante avec d'autres produits contenant du paracétamol peut entraîner un surdosage.

Un surdosage de paracétamol peut entraîner une insuffisance hépatique pouvant entraîner une transplantation hépatique ou la mort. Le traitement par antidote doit être administré dès que possible (voir rubrique 4.9).

Une maladie hépatique sous-jacente peut augmenter le risque de lésions hépatiques liées au paracétamol. Les patients diagnostiqués avec une insuffisance hépatique ou rénale doivent consulter un médecin avant d'utiliser le paracétamol, et les avantages et les risques doivent être soigneusement pris en compte.

Des cas d'insuffisance hépatique/de défaillance hépatique aux doses thérapeutiques maximales de paracétamol ont été signalés chez des patients atteints de carence en glutathion, tels que des patients

PI_Text032505 1	- Updated:	Page 3 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

souffrant de malnutrition sévère, d'anorexie, d'IMC bas, d'abus d'alcool chroniques ou de septicémie. Chez ces patients, une utilisation continue et des doses maximales ne sont pas recommandées en raison d'un risque de réactions hépatiques toxiques et le paracétamol doit être utilisé à la dose efficace la plus faible.

Chez les patients présentant une carence en glutathion, l'utilisation de paracétamol peut augmenter le risque d'acidose métabolique.

En cas de forte fièvre ou de signes d'infection secondaire ou si les symptômes persistent plus de 3 jours, le traitement doit être réévalué.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Avec l'utilisation prolongée de tout type de médicament analgésique pour les maux de tête, les maux de tête peuvent s'aggraver et être plus fréquents (maux de tête dus à une surutilisation des médicaments). Si cette condition se développe ou est suspectée, le traitement des maux de tête doit être interrompu en consultation avec un médecin. Les maux de tête dus à une surutilisation des médicaments doivent être suspectés chez les patients présentant des crises de maux de tête fréquentes ou quotidiennes malgré (ou en raison de) l'utilisation régulière d'analgésiques.

En général, l'utilisation prolongée d'analgésiques, en particulier en association avec d'autres analgésiques, peut entraîner des lésions rénales persistantes avec risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement 'sans sodium'.

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

Le métoprolol et la dompéridone peuvent augmenter le taux d'absorption du paracétamol.

La cholestyramine réduit l'absorption du paracétamol. Le paracétamol doit être administré au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la colestyramine.

Les médicaments à effet inducteur enzymatique (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis) diminuent la biodisponibilité du paracétamol par une augmentation de la glucuronidation et augmentent le risque de toxicité hépatique.

Le probénécide réduit la clairance du paracétamol de près de 50%. Ainsi, la dose de paracétamol peut être réduite de moitié pendant le traitement concomitant.

Le paracétamol peut affecter les concentrations plasmatiques de chloramphénicol. La surveillance des concentrations plasmatiques de chloramphénicol est recommandée en cas de combinaison de paracétamol avec un traitement par injection de chloramphénicol.

L'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres coumarines peut augmenter en cas de consommation

PI_Text032505 1	- Updated:	Page 4 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

quotidienne régulière prolongée de paracétamol. Cela entraîne un risque accru de saignement. L'apport occasionnel n'a pas d'effet significatif.

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Un effet néfaste sur la fertilité n'a pas été établi.

Grossesse

Les études épidémiologiques sur le développement neurologique chez les enfants exposés au paracétamol *in utero* montrent des résultats non concluants. Le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, si cela est cliniquement nécessaire, mais il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible pendant le temps le plus court possible et à la fréquence posologique la plus faible possible. En cas de doute, un médecin doit être consulté.

Allaitement

Des doses thérapeutiques de ce médicament peuvent être utilisées pendant l'allaitement. Le paracétamol est excrété dans le lait maternel, mais pas en quantités cliniquement significatives aux doses recommandées. Selon les données publiées disponibles, l'allaitement n'est pas contre-indiqué.

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

Paracetamol Krka 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

Les effets secondaires sont généralement rares. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'urticaire et une augmentation de la transaminase hépatique, observée chez 0,01% à 0,1% des patients traités.

Les effets indésirables pouvant survenir pendant le traitement par paracétamol sont classés dans les groupes suivants par ordre de fréquence:

- très fréquent (\geq 1/10)
- fréquent (\geq 1/100, <1/10)
- peu fréquent (\geq 1/1 000, <1/100)
- rare (\geq 1/10 000, <1/1 000)
- très rare (<1/10 000)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Troubles du sang et du système lymphatique

Très rare: agranulocytose, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique

Troubles du système immunitaire

Très rare: anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare: bronchospasme (asthme analgésique) chez les patients sensibles à l'aspirine et aux AINS

PI_Text032505 1	- Updated:	Page 5 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Troubles rénaux et urinaires

Très rare: pendant un traitement à long terme, la possibilité de lésions rénales ne peut être exclue (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare: urticaire

Très rare: œdème de Quincke, dermatite allergique (réactions d'hypersensibilité dont éruption cutanée)
De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.

Troubles hépatobiliaires

Rare: augmentation des transaminases hépatiques

Très rare: dysfonction hépatique

Test de laboratoire

Rare: augmentation de la créatinine sérique

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

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---------------------------------------------

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Il existe un risque d'intoxication, en particulier chez les patients âgés, les jeunes enfants, les patients atteints d'une maladie du foie, les cas d'alcoolisme chronique, les patients souffrant de malnutrition chronique, les patients souffrant de déplétion en glutathion comme dans le sepsis et les patients utilisant des médicaments inducteurs enzymatiques.

Un surdosage de > 6 g de paracétamol en dose unique chez l'adulte ou de > 125 mg/kg de poids corporel en dose unique chez l'enfant peut provoquer une insuffisance hépatique, nécessiter une transplantation hépatique ou entraîner la mort. De même, un surdosage de paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique irréversible en raison de niveaux de dose totaux élevés sur une période de temps. Une pancréatite aiguë a été observée, généralement en association avec un dysfonctionnement hépatique et une toxicité hépatique.

Symptômes

L'expérience du surdosage indique que les signes cliniques de lésions hépatiques se produisent généralement 24 à 48 heures après l'ingestion et qu'elles sont maximales après 4 à 6 jours.

Les symptômes d'un surdosage de paracétamol sont des nausées, des vomissements, de l'anorexie, une pâleur et des douleurs abdominales et surviennent généralement dans les 24 heures suivant l'ingestion. Les douleurs abdominales peuvent être le premier symptôme d'une lésion hépatique, qui n'est généralement pas observée avant 24 à 48 heures, et peut parfois être retardée jusqu'à 4 à 6 jours après l'ingestion. Les lésions hépatiques sont généralement maximales 72 à 96 heures après l'ingestion, mais peuvent se poursuivre si un traitement adéquat n'est pas initié (voir ci-dessous). Un métabolisme anormal du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. Une insuffisance rénale aiguë avec

PI_Text032505 1	- Updated:	Page 6 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Paracétamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

nécrose tubulaire aiguë peut se développer même en l'absence de lésions hépatiques sévères. Une arythmie cardiaque a été rapportée.

Traitement

- hospitalisation immédiate;
- avant de traiter un surdosage, un échantillon de sang doit être prélevé immédiatement pour mesurer la concentration plasmatique de paracétamol;
- élimination rapide du produit ingéré par lavage gastrique, suivie de l'administration de charbon activé (adsorbant) et de sulfate de sodium (laxatif);
- le traitement comprend l'administration de l'antidote N-acétylcystéine (NAC), par voie intraveineuse ou orale, si possible avant 10 heures après l'ingestion. La NAC peut fournir un certain effet protecteur même après 10 heures, mais dans ces cas, un traitement prolongé est administré;
- traitement symptomatique.

La respiration et la circulation doivent être surveillées **par** un empoisonnement plus grave. En cas de convulsions, le diazépam peut être administré.

Dans tous les cas de surdosage présumé ou reconnu avec le paracétamol, il est important de surveiller les paramètres hépatiques, les paramètres de coagulation, les paramètres rénaux, les électrolytes, l'hématologie, l'état acido-basique et le cardiogramme (ECG). La répétition de ces études doit suivre les directives actuelles et autrement en fonction de l'anamnèse du patient et de son état clinique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: analgésiques, anilides, code ATC: N02BE01.

Le paracétamol est un antipyrétique et un analgésique. Le paracétamol produit une antipyrèse par action sur le centre hypothalamique de régulation de la chaleur et une analgésie par élévation du seuil de douleur. Le paracétamol a des actions analgésiques et antipyrétiques similaires à l'aspirine, mais il n'a pas de propriétés anti-inflammatoires utiles.

Le paracétamol produit son effet analgésique à partir de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines semblent sensibiliser les récepteurs de la douleur à la stimulation mécanique ou à d'autres médiateurs chimiques. Le paracétamol abaisse la température corporelle chez les patients févreux, mais abaisse rarement la température corporelle normale. Cela est encore dû à l'inhibition de la synthèse et de la libération des prostaglandines. Le médicament agit également sur l'hypothalamus pour produire une antipyrèse; la dissipation thermique est augmentée en raison de la vasodilatation et de l'augmentation du débit sanguin périphérique.

Le paracétamol est généralement bien toléré par les patients hypersensibles à l'acide acétylsalicylique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le paracétamol est rapidement et presque complètement absorbé après administration orale. La concentration plasmatique atteint un pic en 30 minutes à 2 heures.

Distribution

PI_Text032505 1	- Updated:	Page 7 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le volume de distribution du paracétamol mesure environ 1 L/kg de poids corporel. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable avec les dosages thérapeutiques.

Biotransformation

Chez l'adulte, le paracétamol est conjugué dans le foie avec de l'acide glucuronique (environ 60%), du sulfate (environ 35%) et de la cystéine (environ 3%). Chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 12 ans, la conjugaison au sulfate est la principale voie d'élimination et la glucuronidation est plus faible que chez les adultes. L'élimination totale chez l'enfant est comparable à celle chez l'adulte, en raison d'une capacité accrue de conjugaison au sulfate.

Élimination

Le paracétamol est excrété dans l'urine, principalement sous forme de glucuroconjugué (60 à 80%) et de conjugués sulfate (20 à 30%). Environ 5% sont excrétés inchangés. La demi-vie d'élimination varie de 1 à 4 heures. En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. La capacité de conjugaison chez les personnes âgées est inchangée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycolate d'amidon sodique (type A)
Povidone
Amidon de maïs partiellement pré-gélatinisé
Acide stéarique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Paracetamol Krka 500 mg comprimés

Plaquette (feuille claire et transparente PVC/alu): 10, 12, 20, 30, 50, 60, 100, 105 et 120 comprimés, dans une boîte.

Plaquette (feuille blanche, opaque PVC/alu): 10, 12, 20, 30, 50, 60, 100, 105 et 120 comprimés, dans une boîte.

Flacon en PEHD blanc et opaque avec une fermeture de sécurité enfant en PP blanc: 100 et 105

PI_Text032505 1	- Updated:	Page 8 of 9
--------------------	------------	-------------

1.3.1	Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

comprimés, dans une boîte.

Paracetamol Krka 1000 mg comprimés

Plaquette (feuille claire et transparente PVC/alu): 8, 10, 15, 16, 18, 20, 30, 32, 40, 50, 60, 90, 100 et 105 comprimés, dans une boîte.

Plaquette (feuille opaque PVC/alu): 8, 10, 15, 16, 18, 20, 30, 32, 40, 50, 60, 90, 100 et 105 comprimés, dans une boîte.

Flacon en PEHD blanc et opaque avec une fermeture de sécurité enfant en PP blanc: 100 et 105 comprimés, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

Paracetamol Krka 500 mg comprimés BE564586 - BE564595

Paracetamol Krka 1000 mg comprimés BE564604 - BE564613

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

Date de première autorisation: 15/06/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 06/2022