

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents
Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents: Chaque comprimé effervescent contient 500 mg de paracétamol.

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents: Chaque comprimé effervescent contient 1 g de paracétamol.

Excipients à effet notoire:

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents: Chaque comprimé effervescent contient 479 mg de sodium et 0,50 mg de sorbitol. Chaque comprimé effervescent contient du glucose (maltodextrine).

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents: Chaque comprimé effervescent contient 20 mg d'aspartam, 489 mg de sodium et 12,5 mg de sorbitol. Chaque comprimé effervescent contient du glucose (maltodextrine) et du sucrose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés effervescents.

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents: Comprimé rond, blanc, d'un diamètre de 25 mm, présentant une surface lisse et une barre de cassure sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents: Comprimé rond, blanc avec des taches jaunes, d'un diamètre de 25 mm, présentant une surface lisse et une barre de cassure sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre.

4.2 Posologie et mode d'administration

La durée du traitement doit être la plus courte possible et limitée à la période de présence des symptômes.

Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol (voir rubrique 4.4 et 4.9).

Posologie

Population pédiatrique (poids corporel moins de 17 kg)

L'utilisation de Paracetamol EG (Forte) n'est pas recommandée chez les enfants pesant moins de 17 kg (environ moins de 4 ans).

Population pédiatrique et adolescents (poids corporel moins de 50 kg)

La dose quotidienne recommandée de paracétamol est 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 administrations par jour, c'est à dire 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. L'intervalle entre chaque administrations doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales à ne pas dépasser sont 15 mg/kg par administration et 60 mg/kg/jour.

- Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents

Poids corporel (âge)	Dose unique [comprimé]	L'intervalle entre les administrations	La dose quotidienne maximale
17 à 24 kg (environ 4 à 8 ans)	250 mg de paracétamol (0.5 comprimé)	6 heures	1000 mg paracetamol (2 comprimés)
25 à 32 kg (environ 8 à 10 ans)	250 mg de paracétamol (0.5 comprimé)	4 heures	1500 mg paracetamol (3 comprimés)
33 à 41 kg (environ 10 à 12 ans)	500 mg de paracétamol (1 comprimé)	6 heures	2000 mg paracetamol (4 comprimés)
41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg de paracétamol (1 comprimé)	4 heures	3000 mg paracetamol (6 comprimés)

L'administration régulière réduit au minimum les fluctuations de douleur et de fièvre. Les administrations aux enfants se feront régulièrement, même la nuit, et de préférence toutes les 6 heures ou à des intervalles d'au moins 4 heures.

Ce médicament ne peut pas être donné aux enfants pendant plus de 2 à 3 jours sans avis du médecin.

- Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents ne convient pas aux enfants pesant moins de 33 kg (environ moins de 10 ans). Pour ce groupe de patients, il existe d'autres formulations et dosages.

Poids corporel (âge)	Dose unique [comprimé]	L'intervalle entre les administrations	La dose quotidienne maximale
33 à 41 kg (environ 10 à 12 ans)	500 mg de paracétamol (0.5 comprimé)	6 heures	2000 mg paracetamol (2 comprimés)
41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg de paracétamol (0.5 comprimé)	4 heures	3000 mg paracetamol (3 comprimés)

Adultes et adolescents (poids corporel > 50 kg)

La dose usuelle est de 500 mg à 1000 mg toutes les 4 à 6 heures avec un maximum de 3 g par jour.

En cas de douleur ou de fièvre plus sévères, la dose quotidienne peut être augmentée à maximum 4 g par jour. L'intervalle entre les prises doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales à ne pas dépasser sont de 1 g par prise et de 4 g par jour.

La dose quotidienne maximale chez les adultes pesant moins de 50 kg est de 60 mg/kg/jour.

Ne pas utiliser Paracetamol EG (Forte) pendant plus de trois jours sans avis médical.

Insuffisance rénale

La dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée et sévère:

Filtration glomérulaire	Dose
10 à 50 ml/min	500 mg toutes les 6 heures

< 10 ml/min	500 mg toutes les 8 heures
-------------	----------------------------

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents ne convient pas pour les patients présentant une insuffisance rénale, si une diminution de la dose est nécessaire. D'autres formes/dosages pharmaceutiques qui conviennent mieux doivent être utilisés.

Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique

Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les prises doit être augmenté. La dose quotidienne ne peut pas dépasser 2 g dans les situations suivantes:

- Insuffisance hépatique
- Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique)
- Alcoolisme chronique

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents ne convient pas pour les patients présentant une insuffisance hépatique, si une diminution de la dose est nécessaire. D'autres formes/dosages pharmaceutiques qui conviennent mieux doivent être utilisés.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés. Tenez compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être dissous dans un verre 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

- Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut nuire à la santé.
- La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d'éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément.
- En présence d'une fièvre élevée ou de signes d'infection après 3 jours de traitement ou si la douleur persiste après plus de 5 jours de traitement, il faut conseiller au patient de consulter un médecin.
- L'administration de 4 g de paracétamol par jour devrait être limitée à 4 semaines. Pour un traitement de plus longue durée, la posologie journalière sera limitée à 3 g par jour.
- Lors d'un traitement prolongé ou à fortes dose de paracétamol, il convient de contrôler régulièrement les fonctions hépatique et rénale.

Lésion hépatique

- La prise de plusieurs doses quotidiennes en une seule fois peut endommager sévèrement le foie; il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9).
- La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique:
 - une insuffisance rénale modérée et sévère (peut aboutir à une accumulation de dérivés conjugués).
 - une insuffisance hépatique légère à modérée (incluant un syndrome de Gilbert),
 - une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9) ou maladie hépatique active décompensée
 - une hépatite aiguë
 - un traitement concomitant par des médicaments altérant la fonction hépatique
 - un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
 - une anémie hémolytique

- l'abus d'alcool et un alcoolisme chronique (voir rubrique 4.5). Le risque de surdosage est plus élevé chez les patients ayant une maladie hépatique alcoolique non cirrhotique. Les patients ne doivent pas consommer d'alcool pendant le traitement par paracétamol.
- une déshydratation, hypovolémie
- une dénutrition chronique, anorexie, boulimie ou cachexie (faibles réserves de glutathion hépatique)
- les adultes de moins de 50 kg.
- les patients consommant des substances inductrices des enzymes hépatiques (alcool, barbituriques, antiépileptiques). Dans ces cas, l'accumulation des métabolites toxiques du paracétamol peut aggraver ou entraîner des lésions hépatiques (voir rubrique 4.5).
- La dose doit être ajustée dans ces situations (voir rubrique 4.2) et la dose quotidienne maximale ne doit absolument pas être dépassée chez ces patients.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

- Chez les adolescents traités par une dose de 60 mg/kg par jour, l'association avec un autre antipyrétique ne se justifie pas, sauf en cas d'inefficacité.
- Afin d'éviter le risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les autres médicaments administrés ne contiennent pas de paracétamol. L'administration de dose de paracétamol plus élevée que celles recommandées engendre un risque de dommage très sérieux du foie. Les symptômes cliniques de dommage du foie sont généralement d'abord observés après 1 à 2 jours suivant le surdosage en paracétamol. Les symptômes maximaux de dommage du foie sont généralement observés après 3 à 4 jours. Le traitement par l'antidote doit être donné le plus rapidement possible (voir rubrique 4.9).
- 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-oxoproléine urinaire, est recommandée.

Population pédiatrique

- Ne pas administrer aux enfants au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical.
- Une prudence particulière et un respect de la posologie recommandée sont indispensables chez les enfants épileptiques traités par barbituriques, phénytoïne, carbamazépine ou lamotrigine (voir la rubrique 4.5).

Les sujets âgés

Chez des sujets âgés, des tests hépatiques et rénaux doivent être effectués afin de détecter précocement une éventuelle insuffisance hépatique ou rénale.

Réactions cutanées graves

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, qui peuvent être fatals. Les patients doivent être informés des signes de réactions cutanées graves, et l'utilisation du médicament devrait être arrêtée à la première apparition de l'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Excipients à effet notoire

Paracetamol EG 500 mg contient 479 mg de sodium par comprimé effervescent, ce qui équivaut à 24 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. La dose quotidienne maximale recommandée de ce médicament équivaut à 192 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de sodium.

On considère que Paracetamol EG 500 mg a une teneur élevée en sodium. A prendre en compte particulièrement chez les patients qui doivent suivre un régime à faible teneur en sel.

Paracetamol EG 500 mg contient du glucose (maltodextrine). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare).

Paracetamol EG 500 mg contient 0,50 mg de sorbitol par comprimé effervescent.

Paracetamol EG Forte 1 g contient 20 mg d'aspartam par comprimé effervescent. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Paracetamol EG Forte 1 g contient 489 mg de sodium par comprimé effervescent, ce qui équivaut à 24 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. La dose quotidienne maximale recommandée de ce médicament équivaut à 98 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de sodium.

On considère que Paracetamol EG Forte 1 g a une teneur élevée en sodium. A prendre en compte particulièrement chez les patients qui doivent suivre un régime à faible teneur en sel.

Paracetamol EG Forte 1 g contient 12,5 mg de sorbitol par comprimé effervescent.

Paracetamol EG Forte 1 g contient du saccharose et du glucose (maltodextrine). Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Le paracétamol est largement métabolisé dans le foie et peut donc présenter des interactions avec les autres médicaments qui utilisent les mêmes voies métaboliques ou qui sont capables d'inhiber ou d'induire ces voies métaboliques. On a constaté que les inducteurs enzymatiques provoquent une réduction de jusqu'à 60 % des concentrations plasmatiques de paracétamol.

- **Inducteurs enzymatiques et alcool**

La consommation chronique d'alcool ou l'utilisation de médicaments inducteurs des enzymes hépatiques (p. ex. barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, isoniazide, éthanol, primidone et millepertuis (*Hypericum perforatum*)) peuvent augmenter l'hépatotoxicité du paracétamol en raison d'une formation accrue et plus rapide de métabolites toxiques. La prudence est donc de rigueur en cas d'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques (voir rubrique 4.9). Pendant la durée du traitement, il est recommandé de ne pas abuser de boissons alcoolisées.

- **Probénécide**

En cas de traitement concomitant avec le probénécide, une réduction de la dose doit être envisagée car le probénécide diminue presque de moitié la clairance du paracétamol en inhibant la conjugaison à l'acide glucuronique.

- **Chloramphénicol**

Le paracétamol peut augmenter de manière significative la demi-vie d'élimination du chloramphénicol. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de chloramphénicol lorsqu'on associe la prise de paracétamol à un traitement par chloramphénicol injectable.

- **Métoclopramide et dompéridone**

La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le métoclopramide ou la dompéridone.

- **Colestyramine**

La colestyramine réduit l'absorption du paracétamol. Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.

- **Anticoagulants**

Sa faible liaison aux protéines plasmatiques permet son association avec les anticoagulants. Toutefois, l'utilisation régulière et prolongée de paracétamol peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres dérivés coumariniques et induire un risque hémorragique accru. Dans cette situation, l'INR (International Normalized Ratio) doit être régulièrement contrôlé. Cet effet peut déjà se produire en cas d'administration de doses quotidiennes de 1,5 à 2 g de paracétamol pendant 5 à 7 jours. L'administration de doses occasionnelles n'induit aucun effet significatif.

- **Zidovudine**

L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut provoquer une neutropénie et une hépatotoxicité. L'utilisation chronique/l'administration de doses multiples de paracétamol sont à éviter chez les patients sous zidovudine. Si un traitement chronique par paracétamol et zidovudine est néanmoins nécessaire, le nombre de globules blancs et la fonction hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance, en particulier chez les patients souffrant de malnutrition.

- **Diflunisal**

L'administration concomitante de diflunisal et de paracétamol augmente d'environ 50 % les taux plasmatiques de paracétamol. La présence de taux plasmatiques élevés de paracétamol a été associée à une toxicité hépatique.

- **Lamotrigine**

Le paracétamol peut diminuer la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de ses effets, en raison d'une flucloxacilline

- **Flucloxacilline**

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).

- **Interférence avec des tests diagnostiques**

L'administration de paracétamol peut influencer les tests du taux d'acide urique dans le sang par la méthode de l'acide phosphorique-tungstique et les tests de glycémie par la méthode de la glucose oxydase/ peroxydase.

Étant donné que le paracétamol n'irrite pas la muqueuse gastrique, il peut être administré aux patients souffrant d'ulcères gastriques ou être associé pendant une durée limitée à des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né du paracétamol. Les résultats d'études épidémiologiques évaluant le développement neurologique chez des enfants exposés au paracétamol pendant la grossesse ne sont pas concluants. Si cela s'avère cliniquement nécessaire, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse mais à la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus faible possible.

Allaitement

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais à la dose thérapeutique de Paracetamol EG (Forte) comprimés effervescents, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Paracetamol EG (Forte) peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données cliniques disponibles sont insuffisantes concernant la fertilité masculine ou féminine.

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

Paracetamol EG (Forte) n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence de survenue.

La fréquence des effets indésirables est classée de la manière suivante: 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).

Classe de systèmes d'organes	Rare ($\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose	Anémie
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Réactions allergiques nécessitant l'arrêt du traitement	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Acidose métabolique à trou anionique élevé, en cas de l'utilisation de paracétamol et flucloxacilline de façon concomitante	
Affections du système nerveux	Céphalées		
Affections vasculaires			Hypotension
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation		
Affections hépatobiliaires	Altération de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère	Hépatotoxicité	Hépatite, enzyme hépatique augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée, sueurs, purpura, angio-œdème, urticaire, érythème	De très rares cas de réactions cutanées graves ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson	
Affections du rein et des voies urinaires		Pyurie stérile (urine trouble)	Néphropathies (néphrite interstitielle, nécrose tubulaire) en cas d'utilisation prolongée de doses élevées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Étourdissements, malaise		

Investigations			INR augmenté, INR diminué
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Surdosage et intoxication		

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:

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les patients âgés, chez les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique, chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques et chez les adultes de moins de 50 kg.

L'hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l'absence de symptômes.

Symptômes

Les symptômes d'une intoxication au paracétamol apparaissent généralement dans les 24 heures suivant la prise et sont: nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleur abdominale.

Un surdosage de paracétamol de 10 grammes ou plus en une seule prise chez les adultes ou de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez les enfants, provoque une cytolysse hépatique pouvant donner lieu à une nécrose totale et irréversible menant à une insuffisance hépatocellulaire, à une acidose métabolique et à une encéphalopathie pouvant provoquer un coma ou le décès. De plus, on a observé une élévation des taux de transaminases hépatiques (AST, ALT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine, en association avec un temps de prothrombine prolongé dans les 12 à 48 heures suivant l'administration. Les symptômes cliniques de dommage hépatique apparaissent habituellement après un à 2 jours et atteignent un maximum après 3 à 4 jours. Même en l'absence d'une atteinte hépatique grave, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, avec une nécrose rénale tubulaire. D'autres symptômes non hépatiques pouvant survenir après un surdosage de paracétamol sont des anomalies du myocarde et une pancréatite.

Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en cas de présence des facteurs de risque précités.

Traitement d'urgence

- Hospitalisation immédiate.
- Après un surdosage, un échantillon sanguin doit être prélevé pour déterminer au plus vite les taux de paracétamol, avant le début du traitement.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, suivie de l'administration de charbon activé (absorbant) et de sulfate de sodium (laxatif).
- La dialyse permet d'abaisser les concentrations plasmatiques 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, on administre un traitement prolongé.
- Traitement symptomatique.

- Des tests hépatiques doivent être réalisés au début du traitement et sont à répéter toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les taux de transaminases hépatiques se normalisent en une à deux semaines, avec une récupération complète de la fonction hépatique. Néanmoins, dans de très rares cas, il peut être indiqué de réaliser une transplantation hépatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres analgésiques et antipyrétiques; code ATC: N02BE01.

Le paracétamol exerce des effets analgésiques et antipyrétiques, mais aucun effet anti-inflammatoire. Le mécanisme d'action analgésique n'est pas totalement déterminé. L'action principale du paracétamol est l'inhibition de la cyclo-oxygénase, une enzyme importante pour la synthèse des prostaglandines. La cyclo-oxygénase du système nerveux central est plus sensible au paracétamol que la cyclo-oxygénase périphérique, ce qui explique l'efficacité antipyrétique et analgésique du paracétamol. Le paracétamol exerce probablement son effet antipyrétique par une action centrale sur le centre hypothalamique de régulation de la température.

Selon deux études cliniques, un comprimé effervescent de paracétamol permet d'obtenir une antalgie plus précoce qu'avec les formes sèches de paracétamol:

- délai moyen de perception de l'effet, 20 minutes au lieu de 45 minutes,
- effet antalgique supérieur à celui des formes sèches pendant 30 à 45 minutes après la prise, selon la référence utilisée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le paracétamol est rapidement et complètement absorbé par voie orale. Pour les comprimés, le pic plasmatique est atteint dans les deux heures. Les concentrations au pic plasmatique sont atteintes en 10 à 60 minutes après administration orale.

L'absorption du paracétamol après administration d'un comprimé effervescent de Paracetamol EG (Forte) est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 26 minutes après une administration orale ou plus tôt qu'avec les comprimés non effervescents qui ont été utilisés au cours d'études cliniques (45 à 75 minutes).

Distribution

Le taux de liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est faible (20 à 50 %) et sa distribution est rapide.

Le volume de distribution apparent du paracétamol chez l'homme est d'environ 0.9 L/kg. Le paracétamol est distribué rapidement et uniforme à travers les tissus. En utilisation de techniques de microdialyse, il a été démontré que le paracétamol passe facilement la barrière hémato-encéphalique pour atteindre des concentrations égales dans le plasma et le liquide cérébroventriculaire après une administration systémique.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé dans le foie selon deux voies métaboliques importantes: il est excrété par voie urinaire, principalement sous la forme de glucuroconjugués (60 à 80 %) et de sulfoconjugués (20 à 40 %). Sous l'action du cytochrome P 450, une petite fraction (moins de 4 %) est transformée en un métabolite formé par voie oxydative, qui pourrait jouer un rôle dans l'hépatotoxicité du paracétamol aux doses élevées, car aux doses thérapeutiques, ce métabolite est excrété par conjugaison au glutathion. La capacité de conjugaison n'est pas différente chez les patients âgés et la cinétique est linéaire pour des doses allant jusqu'à 7 g. En cas d'intoxication massive, la capacité de conjugaison est dépassée et la quantité de métabolite hépatotoxique augmente.

Elimination

Le paracétamol est excrété presque exclusivement dans l'urine. Chez les adultes, approximativement 90% de

la dose administrée excrétée en 24 heures, principalement sous la forme de glucuronide (approximativement 60%) et de sulfates conjugués (approximativement 30%). Moins de 5% est éliminé de manière inchangée.

Aux doses thérapeutiques, la demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Linéarité / non-linéarité

La capacité de conjugaison n'est pas modifiée chez le sujet âgé et la cinétique est linéaire pour des doses allant jusqu'à 7 g. En cas d'intoxication massive, la capacité de conjugaison est dépassée, et le métabolite hépatotoxique voit sa quantité augmenter.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 10 à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée. Pour le glucuronide et les sulfates conjugués, le taux d'élimination est plus lent chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que chez les patients sains. Par conséquent, il est recommandé d'augmenter l'intervalle minimum entre chaque administration à 6 heures lorsque l'on donne du paracétamol aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Il n'y a pas de contre-indication à utiliser le paracétamol en dose thérapeutique chez les patients présentant une maladie hépatique stable.

Insuffisance hépatique

Certaines études cliniques ont montré un métabolisme modérément insuffisant chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique, incluant une cirrhose alcoolique, comme démontré par des concentrations augmentées du paracétamol dans le plasma et une plus longue demi-vie. Dans ces rapports, l'augmentation de la demi-vie du paracétamol dans le plasma était associée à une capacité de synthèse du foie déprimée. Par conséquent, le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique et en cas de maladie active décompensée, particulièrement les hépatites alcooliques, à cause de l'induction de CYP 2E1 qui mène à une augmentation de la formation de métabolite hépatotoxique du paracétamol.

Population gériatrique

La pharmacocinétique et le métabolisme du paracétamol sont légèrement modifiés, le cas échéant, chez les sujets âgés. Un ajustement de la dose n'est généralement pas requis dans cette population.

Nouveau-nés, nourrissons et enfants

Les paramètres pharmacocinétiques du paracétamol observés chez les nourrissons et les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes, exceptés pour la demi-vie dans le plasma qui est légèrement plus courte (approximativement 2 heures) que chez les adultes. Chez les nouveau-nés, la demi-vie dans le plasma est plus longue que chez les nourrissons (approximativement 3.5 heures).

Les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants jusqu'à 10 ans d'âge excrètent significativement moins de glucuronides et plus de sulfates conjugués que les adultes. L'excrétion totale du paracétamol et de ses métabolites est la même à tout âge.

5.3 Données de sécurité préclinique

On ne dispose d'aucune étude conventionnelle réalisée selon les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité sur la reproduction et sur le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents:

Acide citrique

Bicarbonate de sodium

Carbonate de sodium
Povidone K25
Saccharine sodique
Chlorure de sodium
Laurilsulfate de sodium
Citrate de sodium
Stéarate de magnésium
Préparations aromatisantes naturelles
Substances aromatisantes naturelles
Substances aromatisantes (saveur d'orange et saveur de citron)
Mannitol (E421)
Gluconolactone (E575)
Maltodextrine
Sorbitol (E420)
Triglycérides à chaînes moyennes
Gomme arabique (E414)
Silice colloïdale anhydre (E551)

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents:

Acide citrique
Bicarbonate de sodium
Carbonate de sodium
Aspartam
Saccharine sodique
Povidone K30
Laurilsulfate de sodium
Mannitol (E421)
Siméticone
Stéarate de magnésium
Maltodextrine
Povidone
Préparations aromatisantes naturelles
Substances aromatisantes naturelles
Substances aromatisantes (saveur d'orange)
Gluconolactone (E575)
Saccharose
Sorbitol (E420)
Silice colloïdale anhydre (E551)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents: 3 ans.

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents:
Tubes en polypropylène munis de bouchons en polyéthylène contenant un agent dessicatif.
20, 30, 40, 60, 90, 100, 120, 150, 240 comprimés effervescents.

Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents:
Feuillet d'aluminium laminé avec papier.
8, 20, 28, 32, 40, 60, 80, 100, 120 comprimés effervescents.

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

EG (Eurogenerics) SA – Esplanade Heysel b22 – 1020 Bruxelles

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

Paracetamol EG 500 mg comprimés effervescents: BE545724
Paracetamol EG Forte 1 g comprimés effervescents: BE545733

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

Date de première autorisation: 01 octobre 2019.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2024