

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paracetamol Viatris 500 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de paracétamol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, biseautés, mesurant 13,0-13,3 mm de long et 4,0 mm de large, dotés d'une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Paracetamol Viatris 500 mg est recommandé pour le traitement de la douleur et de la fièvre d'intensité légère à modérée.

Paracetamol Viatris 500 mg est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 12 ans et plus (*ou pesant plus de 40 kg*).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

De manière générale, il y a lieu d'utiliser la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte nécessaire pour soulager les symptômes.

Adultes (y compris sujets âgés) et enfants âgés de 16 ans et plus (ou pesant plus de 50 kg) :

Un ou deux comprimés toutes les 4 à 6 heures (3-4 fois par jour), sans dépasser la dose maximale de 3000 mg par jour.

L'intervalle minimum à respecter entre deux doses est de 4 heures.

Enfants et adolescents âgés de 12 ans et plus (ou pesant plus de 40 kg) :

Un comprimé à prendre maximum 4 fois par jour, sans dépasser la dose maximale de 2000 mg par jour.

Paracetamol Viatris 500 mg comprimés ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg.

Populations particulières :

Sujets âgés

L'expérience montre que la posologie normale pour l'adulte convient habituellement. Cependant, une réduction de la quantité ou de la fréquence d'administration peut s'avérer appropriée chez les patients âgés fragiles et immobilisés.

Insuffisance rénale

- En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite :

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

Insuffisance hépatique

- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou du syndrome de Gilbert, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les prises doit être allongé.

La dose quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour (jusqu'à un maximum de 2 g/jour) dans les situations suivantes :

- Adultes pesant moins de 50 kg
- Insuffisance hépatique légère à modérée, syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique)
- Déshydratation
- Malnutrition chronique

Mode d'administration

Voie orale.

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

L'utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée, sauf sur recommandation d'un médecin. Les patients doivent être invités à ne pas dépasser la dose recommandée et à ne pas prendre simultanément d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris des associations fixes). La prise de multiples de la dose quotidienne maximale ou un surdosage peut occasionner de graves dommages au foie. Le cas échéant, un médecin doit être consulté immédiatement, y compris si le patient se sent bien, en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9). Chez les sujets jeunes traités par 60 mg/kg de paracétamol par jour, l'association avec un autre antipyrétique ne se justifie pas, sauf en cas d'inefficacité.

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.

La prudence s'impose lors de l'administration de paracétamol en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, d'insuffisance hépatique légère à modérée (y compris le syndrome de Gilbert), d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh > 9), d'hépatite aiguë, de traitement concomitant par des médicaments qui affectent la fonction hépatique, de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, d'anémie hémolytique, d'abus d'alcool, déshydratation et de malnutrition chronique.

Les dangers d'un surdosage sont plus importants en cas de maladie hépatique alcoolique non cirrhotique. La prudence est de mise en cas d'alcoolisme chronique. Le patient ne doit pas consommer d'alcool pendant la durée du traitement. Dans ce cas, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 2 grammes.

En cas de fièvre élevée, de signes d'une infection secondaire ou de persistance des symptômes pendant plus de trois jours, un médecin doit être consulté.

Après l'utilisation prolongée (> 3 mois) d'analgésiques tous les jours, voire plus souvent, des céphalées peuvent apparaître ou s'aggraver. Les céphalées dues à l'abus d'analgésiques ne doivent pas être traitées par une augmentation de la dose. Le cas échéant, l'utilisation d'analgésiques doit faire suite à la consultation d'un médecin. La prudence s'impose chez les patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique, car un bronchospasme a été rapporté avec le paracétamol (réaction croisée).

Le paracétamol en automédication doit être limité lors de la prise d'anticonvulsivants, car l'utilisation concomitante des deux est associée à une potentialisation de la toxicité hépatique et à une diminution de la biodisponibilité du paracétamol, en particulier lors de l'utilisation de doses élevées de paracétamol (voir rubrique 4.5).

La prudence s'impose chez les patients se trouvant dans un état de déplétion en glutathion, tel qu'une septicémie ; l'utilisation de paracétamol peut augmenter le risque d'acidose métabolique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'utilisation concomitante de paracétamol et de chloramphénicol peut retarder l'excrétion du chloramphénicol, ce qui augmente à la fois sa concentration plasmatique et le risque de toxicité.

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).

Bien que l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres dérivés coumariniques puisse être potentialisé par l'utilisation journalière régulière et prolongée de paracétamol, les doses occasionnelles n'ont pas d'effet significatif. Le paracétamol est un analgésique de choix pour les patients qui prennent des anticoagulants.

Il n'est pas encore possible d'évaluer la signification clinique des interactions entre le paracétamol et les dérivés coumariniques. L'utilisation prolongée de ce médicament par des patients qui reçoivent des anticoagulants oraux doit impérativement être soumise à une supervision médicale. Une potentialisation

des effets de la warfarine a été observée lors de l'administration continue de doses élevées de paracétamol.

L'utilisation concomitante de paracétamol et de zidovudine (AZT) peut augmenter l'incidence ou le degré de neutropénie. La prise concomitante de paracétamol et d'AZT n'est autorisée que sur recommandation du médecin.

Lors de la prise concomitante de paracétamol et de médicaments susceptibles de retarder la vidange gastrique, p. ex. la propanthéline, l'absorption et le début d'action du paracétamol peuvent être retardés.

La prise simultanée de médicaments provoquant une accélération de la vidange gastrique, p. ex. le métoclopramide et la dompéridone, augmente l'absorption et raccourcit le délai d'action du paracétamol.

La vitesse d'absorption du paracétamol peut être réduite par la colestyramine. Dès lors, le paracétamol doit être pris une heure avant ou 4 heures après ce médicament.

L'utilisation concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques, tels que certains antiépileptiques (phénytoïne, barbituriques, carbamazépine) et la rifampicine, peut augmenter la toxicité du paracétamol en raison de la conversion de métabolites actifs en métabolites hépatotoxiques, ce qui peut augmenter le risque de dommage hépatique ou aggraver l'atteinte hépatique. Il n'est généralement pas nécessaire de réduire la dose chez les patients qui prennent concomitamment des doses thérapeutiques de paracétamol et d'antiépileptiques. Les patients doivent néanmoins limiter le paracétamol en automédication lorsqu'ils sont traités par des antiépileptiques. Ceci s'applique aussi à l'utilisation de paracétamol en cas d'alcoolisme chronique.

Le probénécide diminue immédiatement la clairance du paracétamol de moitié en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Par conséquent, la dose de paracétamol devrait être réduite en cas de traitement simultané par probénécide.

Interférence avec les tests de laboratoire

Le 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de grossesses n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Les résultats des études épidémiologiques sur le neurodéveloppement d'enfants exposés au paracétamol in utero ne sont pas concluants. Le paracétamol peut être utilisé en cours de grossesse si l'état clinique de la patiente le nécessite. Cependant, il doit alors être utilisé à la plus faible dose efficace, pendant la période la plus courte possible et à la fréquence la plus faible possible.

Allaitement

Le paracétamol traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Les études réalisées chez l'homme n'ont pas révélé de risque pendant l'allaitement.

Dès lors, le paracétamol peut être utilisé dans des conditions normales d'utilisation pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas d'effets connus sur la fertilité dans des conditions normales d'utilisation.

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

Le paracétamol n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, la possibilité d'effets indésirables tels qu'une légère somnolence et une sensation vertigineuse doit être prise en compte pendant le traitement par paracétamol.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants, déclarés après la commercialisation, ont été estimés au départ des notifications spontanées et sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les effets indésirables ci-dessous sont présentés par ordre décroissant 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)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : trouble hématopoïétique (thrombocytopénie, leucopénie, cas isolés d'agranulocytose, pancytopénie)

Affections du système nerveux

Fréquent : légère somnolence

Peu fréquent : vertiges, somnolence, nervosité

Affections du système immunitaire

Rare : sensation de brûlure pharyngée

Très rare : anaphylaxie, réactions d'hypersensibilité cutanée, y compris éruptions cutanées, œdème de Quincke et syndrome de Stevens-Johnson

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : bronchospasme chez des patients sensibles à l'aspirine (asthme analgésique)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissements

Rare : diarrhée, douleurs abdominales (y compris crampes et brûlures), constipation

Affections hépatobiliaires

Très rare : anomalies fonctionnelles hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : érythème

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare : réactions allergiques, réactions d'hypersensibilité sévère (œdème de Quincke, hypersudation, nausées, baisse tensionnelle, y compris choc)

En dépit de défaillances méthodologiques, les données cliniques/épidémiologiques semblent indiquer que l'administration à long terme d'analgésiques peut provoquer une néphropathie, en ce compris une nécrose papillaire.

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

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

L'absorption de doses élevées de paracétamol peut entraîner des signes d'intoxication n'apparaissant qu'au bout de 24 à 48 heures. Les patients peuvent développer des anomalies fonctionnelles hépatiques, une nécrose hépatocellulaire et un coma hépatique (pouvant être fatal). Une insuffisance rénale aiguë peut se produire en conséquence de l'insuffisance hépatique ou, dans de rares cas, en l'absence de celle-ci.

Symptômes

Les symptômes suivants peuvent apparaître en cas de surdosage en paracétamol :

- Pendant la phase I, entre 12 et 24 heures après le surdosage, les patients peuvent développer des nausées, des vomissements, des sueurs, une somnolence et une sensation de malaise.
- Pendant la phase II, entre 24 et 48 heures après le surdosage, les symptômes s'atténuent mais les premiers signes de dommage hépatique peuvent se manifester : douleur abdominale légère, hépatomégalie, élévation des taux de transaminases et de bilirubine, allongement du temps de prothrombine et oligurie.
- Pendant la phase III, à partir de 48 heures après le surdosage, les taux de transaminases atteignent leur maximum et il peut apparaître une jaunisse, une coagulopathie, une hypoglycémie, une progression vers le coma hépatique.

Des cas d'arythmies cardiaques ont été rapportés.

Une atteinte hépatique peut intervenir chez des adultes ayant pris 10-15 g (150-205 mg/kg) ou plus de paracétamol, une dose de 20-25 g ou plus pouvant être fatale.

Prise en charge

L'instauration immédiate d'un traitement est fondamentale dans la prise en charge d'un surdosage en paracétamol. En dépit de l'absence de symptômes précoces significatifs, les patients doivent être envoyés à l'hôpital de toute urgence pour y bénéficier d'une prise en charge médicale immédiate.

En cas de surdosage en paracétamol, le traitement d'urgence consiste en une vidange gastrique par aspiration ou en un lavage gastrique associé à l'administration de charbon activé (uniquement si l'antidote est administré par voie intraveineuse, car l'administration orale de charbon empêche l'absorption de

l'antidote) lorsque l'intoxication remonte à moins de 4 heures et que la dose ingérée est supérieure ou égale à 10 g.

La quantité ingérée de paracétamol étant généralement incertaine et peu fiable pour servir de base à l'approche thérapeutique, la concentration plasmatique de paracétamol doit être mesurée au plus vite, mais pas moins de 4 heures après l'ingestion (pour s'assurer d'avoir atteint la concentration maximale). Le traitement spécifique avec l'antidote, en l'occurrence l'acétylcystéine, doit être administré immédiatement (sans attendre les résultats de laboratoire) s'il s'est écoulé moins de 24 heures depuis l'ingestion. Le résultat sera optimal si l'acétylcystéine est administrée dans les 16 heures suivant l'ingestion, et plus particulièrement dans les 8 heures suivant l'ingestion. Des cas de succès thérapeutique ont néanmoins été décrits lorsque l'administration d'acétylcystéine était initiée 36 heures après l'ingestion du paracétamol.

La dose de charge d'acétylcystéine administrée par voie orale est de 140 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien *per os* de 70 mg/kg toutes les 4 heures à concurrence de 17 doses. Si le patient ne garde pas l'acétylcystéine en raison de vomissements, l'acétylcystéine peut être administrée par cathéter. Lors d'administration intraveineuse, la dose initiale est de 150 mg/kg pendant 15 minutes, suivie de 50 mg/kg pendant 4 jours, et enfin de 100 mg/kg pendant 16 heures. Une autre possibilité consiste à administrer 2,5 g de méthionine par voie orale, toutes les 4 heures à concurrence de 4 doses, si le patient ne vomit pas et s'il est conscient.

Les patients présentant une atteinte hépatique doivent recevoir une solution de glucose en intraveineuse afin d'éviter l'hypoglycémie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques, anilides, Code ATC : N02BE01

Le paracétamol est un analgésique à action périphérique, qui agit probablement en bloquant la génération d'influx douloureux dans les récepteurs sensibles de la bradykinine, responsables de la douleur. Il se peut que le paracétamol agisse principalement par inhibition de la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central (SNC) et, dans une moindre mesure, par action périphérique. Cela pourrait expliquer pourquoi le paracétamol est dénué d'activité anti-inflammatoire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le paracétamol est rapidement et presque entièrement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement à travers la majorité des liquides organiques.

Aux concentrations thérapeutiques habituelles, la liaison aux protéines plasmatiques est minime.

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 à 60 minutes.

Biotransformation

Métabolisation hépatique : le paracétamol est métabolisé dans le foie et éliminé dans l'urine sous forme de sulfo- et glucuronocconjugués ; moins de 5 % de la dose ingérée est éliminée sous forme inchangée.

Une faible quantité (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450 et le métabolite intermédiaire réactif ainsi formé se lie préférentiellement au glutathion hépatique. En cas d'intoxication, ce métabolite est présent en grande quantité.

La conjugaison est inchangée chez les patients âgés.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe pas d'études conventionnelles utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité sur la reproduction et le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycolate d'amidon sodique (type A), povidone K-30, amidon de maïs pré-gélatinisé, acide stéarique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Boîtes de plaquettes en PVC/aluminium contenant 10, 16 et 20 comprimés.

Boîtes de plaquettes en PVC/aluminium contenant 30 et 100 comprimés.

Flacons en HDPE blanc opaque, avec capuchon scellé par un joint blanc ou blanc cassé, contenant 100 comprimés.

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

Viartis GX
Terhulpesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

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

Plaquette : BE545422

Flacon en HDPE : BE545431

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

Date de première autorisation : 24 septembre 2019

Date de renouvellement de l'autorisation : 19 juin 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2023

Date d'approbation du texte : 12/2023