

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents
DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés
DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents
DAFALGAN 500 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 1000 mg de paracétamol.
DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés contient 1000 mg de paracétamol.
DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 500 mg de paracétamol.
DAFALGAN 500 mg comprimés contient 500 mg de paracétamol.

Excipients à effet notoire :

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 394 mg de sodium, 252 mg de sorbitol (E 420) et 100 mg de benzoate de sodium (E 211).

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 50 mg de benzoate de sodium (E211), 126 mg de sorbitol (E 420), 197 mg de sodium et dans l'arôme, 0,96 mg de fructose, glucose et saccharose; voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence.

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : comprimés blancs de forme elliptique gravés DAF 1g sur une face.

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : comprimé plat blanc à blanc cassé, avec des bords biseautés et une ligne de cassure qui provoque une réaction effervescente lorsqu'il est dissous dans l'eau.

La ligne de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

DAFALGAN 500 mg comprimés : comprimés blancs, ronds, embossés sur une face et gravés de DAF sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie.

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.

Adultes et adolescents à partir de 50 kg:

Chez ces patients, la dose usuelle est de 500 mg à 1 g par prise.

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents et DAFALGAN 500 mg comprimés

La posologie unitaire usuelle est 1 à 2 comprimés par prise, à renouveler si nécessaire au bout de 4 à 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleurs plus intenses ou de fièvre, la dose journalière peut être augmentée à 4 g par jour.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures. La dose maximale est de 1 g par prise et de 4 g par jour.

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés

Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients.

La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler si nécessaire au bout de 4 à 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures. La dose maximale est de 1 g par prise et de 4 g par jour.

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.

Tableau 1 : Recommandation posologique

	Médicament	Posologie	Interval entre deux prises	Dose journalière maximale
Adultes et adolescents à partir de 50 kg	DAFALGAN 500 mg	1 à 2 comprimés	4 à 6 heures	3 g paracétamol (6 comprimés)
	DAFALGAN Forte 1g	1 comprimé	4 à 6 heures	3 g paracétamol (3 comprimés)

Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical.

Adultes et adolescents de 33 kg à 50 kg :

Chez ces patients, le dosage doit être déterminé en fonction poids du patient. Pour les adultes et les adolescents de moins de 50 kg, la dose maximale journalière est de 60 mg/kg. **Ne pas dépasser 2 g/jour.**

	Médicament	Posologie	Interval entre deux prises	Dose journalière maximale
Adultes et adolescents de 33 kg à < 50 kg	DAFALGAN 500 mg	1 comprimé	6 heures	2 g paracétamol (4 comprimés)

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 6 heures.

Population pédiatrique

DAFALGAN 500 mg n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 33 kg. DAFALGAN FORTE 1 g n'est pas recommandé chez les patients pesant moins de 50 kg.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale modérée et aiguë, la dose doit être réduite et l'intervalle entre deux prises sera

modifié selon le schéma suivant :

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

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents et comprimés pelliculés ne convient pas pour les patients présentant une insuffisance rénale, si une diminution de la dose est nécessaire. D'autres dosages pharmaceutiques qui conviennent mieux doivent être utilisés.

Insuffisance hépatique et alcoolisme chronique :

Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour dans les situations suivantes :

- Insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée),
- Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique),
- Alcoolisme chronique. Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures,
- Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique),
- Déshydratation.

Population gériatrique :

Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et / ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés.

Mode d'administration

Voie orale.

Comprimés effervescents : Dissoudre complètement les comprimés dans un verre d'eau.

La ligne de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

Comprimés: Prendre les comprimés avec un verre d'eau sans les croquer.

En cas de problèmes de déglutition les comprimés pelliculés DAFALGAN FORTE 1 g peuvent être cassés en deux pour faciliter la prise.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risques hépatiques

- **Le risque de toxicité hépatique est considérablement augmenté dans l'éthylisme chronique. Une réduction de la posologie s'impose donc chez ces patients.**
- Insuffisance hépatique sévère ou maladie hépatique active décompensée.
- La prudence est recommandée en cas d'insuffisance hépatique avérée. Il en est de même chez 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.
- Prendre en une seule fois une dose équivalant à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement 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 : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adultes très maigres (< 50 kg). La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2).

Risques rénaux

- L'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère peut aboutir à une accumulation de dérivés conjugués.
- Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et limité à la période symptomatique, le rôle du paracétamol n'ayant pas été totalement exclu dans le développement de certaines néphropathies aux analgésiques.

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.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

- Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque d'apparition d'hépatotoxicité et qui peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- 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.
- Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et un sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

- Une prudence particulière et un respect de la posologie recommandée sont indispensables chez les enfants épileptiques traités par barbituriques, phénytoïne, carbamazépine ou lamotrigine.
- Chez les enfants et les adolescents traités avec 60 mg / kg de paracétamol par jour, l'association avec un autre antipyrétique n'est pas justifiée, sauf en cas d'inefficacité.

Autres

- La consommation d'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- L'administration répétée de paracétamol est contre-indiquée chez les patients atteints d'anémie ou de maladie cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique.
- Lors d'un traitement prolongé ou à fortes doses de paracétamol, il convient de contrôler régulièrement les fonctions hépatique et rénale.
- Lorsque les analgésiques sont utilisés à long terme (>3 mois) avec une administration tous les jours ou plus fréquente, des céphalées peuvent se développer ou s'aggraver. Les céphalées provoquées par une consommation excessive d'analgésiques (Maux de têtes par abus de médicaments), ne doivent pas être traitées par une augmentation de dose. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue en accord avec le médecin.
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.
- La prudence est de mise en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant une carence en

- glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique.
- La prudence est requise en cas d'anorexie, boulimie ou cachexie: malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique).
- La prudence est requise en cas de déshydratation, hypovolémie.

Excipients à effet notable

- **Benzoate de sodium :**

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 100 mg de benzoate de sodium (E 211) par comprimé.

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 50 mg de benzoate de sodium (E 211) par comprimé.

- **Sodium :**

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 394 mg de sodium par dose ce qui est équivalent à 20% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 197 mg de sodium par dose ce qui est équivalent à environ 10 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. La dose quotidienne maximale (8 comprimés effervescents) correspond à environ 80 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

DAFALGAN FORTE 1 g et DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents sont considérés comme riches en sodium. Cela devrait être particulièrement pris en compte pour ceux qui suivent un régime pauvre en sel.

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

DAFALGAN 500 mg comprimés contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

- **Fructose :**

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : Ce médicament contient 0,96 mg de fructose dans chaque comprimé effervescent. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

- **Sorbitol :**

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 252 mg de sorbitol (E420) par dose. DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 126 mg de sorbitol (E420) par dose.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ces médicaments. Les effets additifs des produits administrés de manière concomitante contenant du fructose (ou du sorbitol) et de l'apport alimentaire de fructose (ou de sorbitol) doivent être pris en compte. La teneur en sorbitol des médicaments oraux peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments oraux concomitants.

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

- **Colestyramine :** la colestyramine peut réduire 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.
- **Inducteurs enzymatiques et alcool :** Le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9). Pendant le traitement, la consommation d'alcool est déconseillée.
- **Probenécide :** Le probénécide cause une réduction de la clairance du paracétamol de presque deux fois en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être considérée lorsqu'il est administré de manière concomitante au probénécide.

- **Zidovudine** : L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés.
- **Antagonistes de la vitamine K** : Un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier du International Normalised Ratio (INR) est recommandé.
- **Lamotrigine** : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique.
- **Métoclopramide et dompéridone** : Résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.
- **Flucloxacilline** : Des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en concomitance avec la flucloxacilline, car un apport concomitant a été associé à une acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- **Interaction avec tests diagnostiques** : L'administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase.
- **Phénytoïne** : L'administration concomitante de phénytoïne peut entraîner une diminution de l'efficacité du paracétamol et un risque accru d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par phénytoïne doivent éviter les doses importantes et/ou chroniques de paracétamol. Les patients doivent être surveillés pour tout signe d'hépatotoxicité.
- **Salicylamide** : Le salicylamide peut prolonger la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du paracétamol.
- En raison de son absence d'action sur la muqueuse gastrique, le paracétamol peut être administré aux patients ulcéreux, ou être associé, pendant un temps limité, aux **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.
- L'administration simultanée de **diflunisal** et de paracétamol augmente d'environ 50% les taux plasmatiques de paracétamol. Des taux élevés de paracétamol ont été associés à de l'hépatotoxicité.
- **Chloramphénicol**: renforcement possible de la toxicité du chloramphénicol, par inhibition du métabolisme hépatique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une vaste 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

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de DAFALGAN, aucun effet n'est attendu chez les enfants allaités. DAFALGAN peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas suffisamment de données cliniques adéquates disponibles concernant la fertilité masculine ou féminine.

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

Le paracétamol 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 indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par 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)

Classes de système d'organe	Rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Très rare ($< 1/10.000$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopenie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose	Anémie
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques	Réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	Choc anaphylactique
Affections du système nerveux	Mal de tête		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Acidose métabolique à trou anionique élevé
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation		
Affections hépatobiliaires	Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère	Hépatotoxicité	Hépatite, enzyme hépatique augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-œdème, urticaire, érythème, purpura	De très rares cas de réactions cutanées sévères 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 (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Étourdissements, malaise		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Surdosage et intoxication		

Description des effets indésirables sélectionnés

Acidose métabolique à trou anionique élevé

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

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.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg/Luxemburg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'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 apparaissent généralement dans les 24 premières heures et consistent en : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleur abdominale. Des rares cas de pancréatites aiguës ont été observés.

Un surdosage, à partir de 7,5 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte ou 140 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques (AST, ALT), de la lactico-déshydrogénase et de la bilirubine ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après administration. Les symptômes cliniques de dommage hépatique apparaissent habituellement après un à 2 jours et atteignent un maximum après 3 à 4 jours. Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en cas de présence des facteurs de risque précités.

Conduite d'urgence

- Hospitalisation immédiate.
- Prélèvement sanguin, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol.
- Elimination rapide du médicament ingéré par lavement gastrique.
- Le traitement comprend l'administration de l'antidote N-acétylcystéine (NAC) par voie intraveineuse ou voie orale, si possible dans les 8 heures suivant l'ingestion. La NAC peut toutefois donner un certain degré de protection même après 16 heures.
- Administration de charbon actif, si possible dans un délai d'une heure après l'ingestion.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas les transaminases hépatiques retourneront à la normale en une à deux semaines avec récupération complète de la fonction hépatique. Toutefois, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: AUTRES ANTALGIQUES ET ANTIPYRÉTIQUES,
Code ATC: N02BE01

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique. Il exercerait son activité antalgique périphérique par élévation des seuils de la sensation douloureuse. Son activité antipyrétique serait due à une action sur les centres hypothalamiques.

Selon deux études cliniques, le comprimé effervescent de DAFALGAN 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 DAFALGAN est rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 26 minutes après administration orale, soit plus précocement qu'avec les comprimés non effervescents utilisés dans les études cliniques (45 à 75 minutes).

Distribution :

Le paracétamol est peu lié aux protéines plasmatiques (20 à 50%) et sa diffusion 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 au niveau du foie et suit deux voies métaboliques majeures. Il est éliminé dans les urines sous forme glucuronoconjuguée (60 à 80%) et sous forme sulfoconjuguée (20 à 40%). Une petite fraction (moins de 4%) est transformée avec l'intervention du cytochrome P 450 en un métabolite formé par voie oxydative et qui aurait été impliqué dans l'hépatotoxicité du paracétamol à fortes doses ; en effet, aux doses thérapeutiques, ce métabolite est éliminé par conjugaison avec le glutathion.

Élimination :

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 durée de la demi-vie est d'environ 2 heures pour les comprimés et de 4 heures pour les comprimés effervescents.

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).

Insuffisance hépatique

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

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

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : acide citrique anhydre, hydrogénocarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, sorbitol (E420), docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium (E211), arôme pamplemousse/orange (dont fructose, glucose, saccharose), saccharine sodique.

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé : hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, béhénate de glycéryl, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre

Enrobage : hypromellose, triglycérides à chaîne moyenne, polydextrose, carbonate de calcium

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : acide citrique anhydre, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol (E 420), saccharine sodique, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme pamplemousse-orange (dont fructose, glucose, saccharose)

DAFALGAN 500 mg comprimés : hypromellose, povidone, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, béhénate de glycéryl, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : 3 ans

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : 3 ans

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : 3 ans

DAFALGAN 500 mg comprimés : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation :

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés

DAFALGAN 500 mg comprimés

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : Boîte de 8, 16, 20, 32, 40 et 64 comprimés effervescents sous films thermosoudés Alu/PE.

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : Boîte de 8, 10, 16, 32, 50 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes Alu/PVC.

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : Boîte de 20, 32, 40 et 100 comprimés sous films thermosoudés Alu/PE.

DAFALGAN 500 mg comprimés : Boîte de 20, 30 et 100 comprimés sous plaquettes Alu/PVC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune exigence particulière.

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

UPSA SAS
3, Rue Joseph Monier
92500 Rueil-Malmaison
France

Représentant local :
UPSA Belgium SA/NV
Boulevard Louis Schmidlaan 87
1040 Etterbeek
Belgique

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

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : BE : BE200697 / LU : 2004088358 (03111627, 0311631, 0525251, 0643708, 0802611, 0802639)

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : BE : BE259551 / LU : 2004090031 (0380073, 0380087,

0380091, 0525248, 0643692, 0704753)

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : BE : BE137742 / LU : 2004088357 (0138132, 0602364, 0802608)

DAFALGAN 500 mg comprimés : BE : BE137767 / LU : 2004088356 (0027312, 0602351)

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

Date de première autorisation :

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : 08.03.1999

DAFALGAN FORTE 1 g comprimés pelliculés : 02.02.2004

DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : 01.04.1987

DAFALGAN 500 mg comprimés : 01.04.1987

Date de dernier renouvellement: 05.07.2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2025

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATIONS DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.