

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Perdolan bébés 100 mg, suppositoires
Perdolan jeunes enfants 200 mg, suppositoires
Perdolan enfants 350 mg, suppositoires
Perdolan enfants 32 mg/ml, sirop
Perdolan adultes 500 mg, suppositoires
Perdolan adultes 500 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suppositoires :

Bébés :

Un suppositoire *bébés* contient 100 mg de paracétamol.

Excipients à effet notoire : 1 suppositoire contient 47,73 mg polysorbate 20, 0,11 mg de butylhydroxyanisol et 0,11 mg de butylhydroxytoluène.

Jeunes enfants :

Un suppositoire *jeunes enfants* contient 200 mg de paracétamol.

Excipients à effet notoire : 1 suppositoire contient 47,73 mg polysorbate 20, 0,11 mg de butylhydroxyanisol et 0,11 mg de butylhydroxytoluène.

Enfants :

Un suppositoire *enfants* contient 350 mg de paracétamol.

Excipients à effet notoire : 1 suppositoire contient 47,73 mg polysorbate 20, 0,11 mg de butylhydroxyanisol et 0,11 mg de butylhydroxytoluène.

Adultes :

Un suppositoire *adultes* contient 500 mg de paracétamol.

Excipients à effet notoire : 1 suppositoire contient 47,73 mg polysorbate 20, 0,22 mg de butylhydroxyanisol et 0,22 mg de butylhydroxytoluène.

Sirop :

1 ml de sirop contient 32 mg de paracétamol.

Excipients à effet notoire : 1 ml de sirop contient 310 mg de saccharose, 127,4 mg de sorbitol, 104,8 mg de propylène glycol, 1,5 mg de sodium benzoate, 0,5 mg d'acide benzoïque et 0,05 mg de jaune orangé S.

Comprimés :

1 comprimé contient 500 mg de paracétamol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suppositoire

Comprimé

Sirop

Les comprimés comportent une rainure permettant de les diviser plus facilement en deux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Perdolan est indiqué pour le traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur.

4.2 Posologie et mode d'administration

La durée du traitement doit être la plus courte possible et se limiter à la période de manifestation des symptômes.

Posologie

Enfants et adolescents (poids corporel < 50 kg)

La dose habituelle est de 15 mg/kg par administration, à prendre jusque maximum 4 fois par jour.

L'intervalle d'administration doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales sont de 15 mg/kg par prise et de 60 mg/kg/jour.

Suppositoires :

100 mg pour bébés :

Jusqu'à 5 kg : 1 suppositoire à 100 mg, jusqu'à 3 fois par jour ;

De 5 à 10 kg : 1 suppositoire à 100 mg, jusqu'à 6 fois par jour.

200 mg pour jeunes enfants :

De 10 à 15 kg (1-3 ans) : 1 suppositoire à 200 mg, jusqu'à 3 à 4 fois par jour ;

De 16 à 20 kg (4-5 ans) : 1 suppositoire à 200 mg, jusqu'à 5 à 6 fois par jour.

350 mg pour enfants :

De 21 à 30 kg (6-9 ans) : 1 suppositoire à 350 mg, jusqu'à 4 fois par jour ;

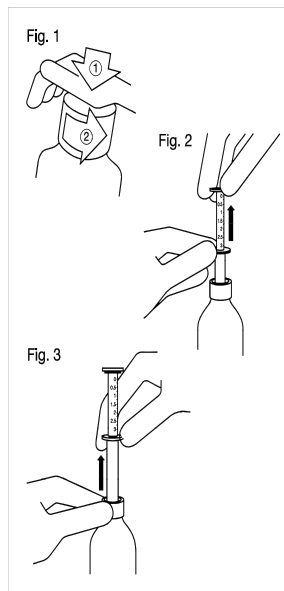
De 31 à 39 kg (10-12 ans) : 1 suppositoire à 350 mg, jusqu'à 6 fois par jour.

Sirop :

Chaque flacon de Perdolan sirop contient une pipette à graduations de 1 kg, qui équivaut à 15 mg de paracétamol. 15 mg de paracétamol constituent la dose unitaire usuelle par kg de poids corporel. Cette dose peut être administrée jusqu'à 4 fois par jour. La pipette permet de doser jusqu'à un poids corporel de 13 kg.

Mode d'emploi pour l'ouverture du flacon et l'utilisation de la pipette :

1. Agitez le flacon avant chaque emploi.
2. Le flacon doit être ouvert comme suit : poussez sur le bouchon à visser en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Figure 1).
Introduisez la pipette dans le flacon.
3. Maintenez l'anneau inférieur de la pipette. Aspirez le liquide en tirant l'anneau supérieur jusqu'à la graduation qui correspond au poids en kilos de l'enfant (sauf prescription différente du médecin) (Figure 2).
4. Retirez entièrement la pipette du flacon (Figure 3).
5. Videz la pipette dans une petite quantité de boisson en repoussant l'anneau supérieur vers le bas.
6. Nettoyez la pipette à l'eau. Refermez le flacon avec le bouchon à visser en plastique.



Comprimés :

À partir de 25 kg (8 ans) : $\frac{1}{2}$ comprimé, jusqu'à 6 fois par jour ;

À partir de 50 kg (14 ans) : 1 à 2 comprimés, jusqu'à 3 fois par jour.

Adolescents et adultes (poids corporel > 50 kg)

La dose habituelle est de 500 mg à 1 g par administration, à répéter si nécessaire respectivement toutes les 4 ou 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. Dans le cas d'une douleur plus intense ou de fièvre, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour.

L'intervalle d'administration doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales sont de 1 g par administration et 4 grammes par jour.

Pour les adultes qui pèsent moins de 50 kg, la dose journalière maximale est de 60 mg/kg/jour.

Comprimés :

1 à 2 comprimés, jusqu'à 3 fois par jour.

Prendre maximum 6 comprimés par jour et maximum 2 comprimés par administration.

Les comprimés, de par leur forme particulière, sont plus faciles à avaler que des comprimés ordinaires. Il est préférable de les prendre avec un peu de liquide.

Suppositoires 500 mg :

1 à 2 suppositoires, jusqu'à 3 fois par jour.

Maximum 6 suppositoires par jour et maximum 2 suppositoires par administration.

En humidifiant le suppositoire, on en facilitera l'introduction.

Diminution de la fonction hépatique, consommation chronique d'alcool

Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les doses allongé.

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

- Insuffisance hépatique
- Syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non hémolytique)
- Consommation chronique d'alcool

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, la dose doit être réduite :

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

Sujets âgés

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, il faut tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique s'observe plus fréquemment chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Suppositoires :

Voie rectale.

Sirop et comprimés :

Voie orale.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- L'utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. L'utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale peut être nocive.
- Un médecin doit être consulté si la douleur ou la fièvre persiste pendant plus de 3 jours.
- La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Pour éviter le risque de surdosage, aucun autre produit à base de paracétamol ne peut être pris simultanément.
- La prudence est recommandée en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou une anémie hémolytique.
- L'utilisation prolongée d'une grande variété d'analgésiques pour lutter contre la céphalée peut rendre celle-ci pire encore. Si cette situation se produit ou est suspectée, un avis médical doit être obtenu et le traitement doit être arrêté. Le diagnostic d'une céphalée par abus médicamenteux (MOH – *Medication Overuse Headache*) doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les maux de tête.
- La prudence est recommandée en présence des facteurs de risque suivants, susceptibles d'abaisser le seuil d'hépatotoxicité : insuffisance hépatique (y compris le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, consommation chronique d'alcool et adultes très maigres (<50 kg). La posologie doit être adaptée dans ces cas (voir rubrique 4.2).
- 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, l'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 flucloxaciline. 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.

- Le fait de prendre plusieurs doses quotidiennes en une seule administration peut causer des lésions très sévères au foie ; le cas échéant, cela ne s'accompagne pas toujours d'une perte de conscience. Cependant, il faut consulter immédiatement un médecin en raison du risque de dommages irréversibles au foie (voir rubrique 4.9).
- Un traitement concomitant par des médicaments qui affectent la fonction hépatique, une déshydratation et une malnutrition chronique (faibles réserves en glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque pour l'apparition d'une hépatotoxicité et peuvent abaisser le seuil d'hépatotoxicité. Chez ces patients, la dose quotidienne maximale ne peut en aucun cas être dépassée.
- Chez les enfants et les adolescents qui sont traités par 60 mg/kg de paracétamol par jour, l'association avec un autre antipyrétique ne se justifie pas, sauf en cas d'inefficacité.
- En cas de forte fièvre, de signes d'infection secondaire ou de persistance des symptômes, un médecin doit être consulté.
- Très rarement, des réactions cutanées sévères telles qu'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalées chez des patients traités par du paracétamol. Les patients doivent être informés concernant les réactions cutanées graves éventuelles. L'utilisation du paracétamol doit être arrêtée aux premiers signes d'éruption cutanée ou en présence de tout autre signe d'une réaction d'hypersensibilité.
- Les suppositoires Perdolan contiennent du butylhydroxyanisole et du butylhydroxytoluène. Ces excipients peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par ex. dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.
- Les suppositoires Perdolan contiennent du polysorbate qui peut provoquer des réactions allergiques.
- Le sirop Perdolan contient 59,72 mg de sorbitol par graduation de 1 kg. Le sorbitol est une source de fructose. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.
- Le sirop Perdolan contient 145,31 de saccharose par graduation de 1 kg. 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. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.
- Le sirop Perdolan contient 49,13 mg de propylène glycol par graduation de 1 kg. L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés et les enfants âgés de moins de 5 ans. Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patients enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas. Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique. Divers effets indésirables attribués au propylène glycol tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.
- Le sirop Perdolan contient 0,70 mg de sodium benzoate et 0,23 mg d'acide benzoïque par graduation de 1 kg. Ces excipients peuvent accroître le risque ictère chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) en augmentant la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).
- Le sirop Perdolan contient du jaune orangé S, qui peut provoquer des réactions allergiques.
- Le sirop Perdolan contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Warfarine et autres dérivés coumariniques :

Chez la majorité des patients qui prennent chroniquement de la warfarine, une utilisation occasionnelle de paracétamol n'a que peu ou pas d'effet sur l'INR. Cependant, il existe une controverse quant à la possibilité que le paracétamol renforce l'effet anticoagulant de la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

Le paracétamol est largement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, c'est pourquoi la coadministration avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsivants, etc.) peut donner lieu à des réactions hépatotoxiques, en particulier en cas d'utilisation de fortes doses de paracétamol.

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 due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

Cholestyramine :

La cholestyramine peut réduire l'absorption du paracétamol. Si une administration concomitante de paracétamol et de cholestyramine est indispensable, le paracétamol doit être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de cholestyramine.

Inducteurs enzymatiques et alcool :

Le risque d'hépatotoxicité peut être augmenté en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, primidone, isoniazide, rifampicine et alcool. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).

Probenécide :

Le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec le probénécide.

Zidovudine :

L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner une neutropénie et une hépatotoxicité. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités par la 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 de l'*International Normalized Ratio* (INR) est recommandé.

Lamotrigine :

Diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une réduction possible de l'effet thérapeutique, à la suite d'une éventuelle induction du métabolisme hépatique.

Métoclopramide et dompéridone :

Résorption plus rapide du paracétamol dans l'intestin grêle en raison de la vidange gastrique accélérée.

Interactions 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 de la glycémie par la méthode au glucose oxydase-peroxydase.

Chloramphénicol :

Renforcement possible de la toxicité du chloramphénicol par inhibition du métabolisme hépatique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 grossesses exposées) n'indiquent pas de malformation ou de 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 Perdolan, aucun effet n'est attendu chez les enfants allaités. Perdolan 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

Perdolan 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 énumérés ci-dessous ont été identifiés dans le cadre de l'expérience acquise avec le paracétamol après sa commercialisation et sur la base de rapports spontanés. : Les fréquences sont conformes à la convention 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)

Système / classe d'organes	Rare	Très rare	Non connu
Affections hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie, leucopénie, pancytopenie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose	anémie
Affections du système immunitaire	réactions allergiques	réactions allergiques qui exigent l'arrêt du traitement	choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			acidose métabolique à trou anionique élevé*
Affections du système nerveux	céphalée		
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements,		

	constipation		
Affections hépatobiliaires	trouble de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère	hépatotoxicité	hépatite
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	prurit, rash, sécrétion de sueur, angio-œdème, urticaire	de très rares cas de réactions cutanées graves ont été signalés	Fixed eruption
Affections du rein et des voies urinaires		pyurie stérile (urine trouble)	néphropathies (néphrite interstitielle, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	sensation vertigineuse, malaise		
Investigations		transaminases augmentées **	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	surdose 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.

**De légères augmentations des transaminases peuvent survenir chez certains patients qui prennent du paracétamol aux doses mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit. Ces augmentations ne sont pas associées à une insuffisance hépatique et se résolvent généralement soit lors de la poursuite du traitement, soit lorsque le patient arrête la prise de paracétamol.

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 :

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 existe un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, de consommation chronique d'alcool, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques et chez les adultes très maigres (< 50 kg).

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

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent habituellement dans les 24 premières heures.

Un surdosage important (à partir de 10 g chez les adultes et 150 mg/kg chez les enfants) provoque une toxicité hépatique sévère, avec cytolyse hépatique, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort. Simultanément, des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l'administration).

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

Procédure d'urgence

- ☐ hospitalisation immédiate
- ☐ prélèvement sanguin, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol
- ☐ administration de l'antidote N-acétylcystéine, en intraveineuse ou par voie orale, si possible dans les 8 heures après la prise
- ☐ administration de charbon actif, si c'est effectué dans l'heure qui suit la prise
- ☐ traitement symptomatique

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques et antipyrétiques, code ATC : N02BE01

- Le principe actif de Perdolan est le paracétamol, un dérivé de l'aminophénol, qui possède des propriétés antipyrétiques et analgésiques. Il fait baisser la fièvre en agissant sur le centre thermorégulateur dans l'hypothalamus, et il réduit la douleur en élevant le seuil algique. Les deux activités reposent essentiellement sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.
- Le paracétamol n'entraîne pas d'irritation ni d'érosion de la muqueuse gastrique et ne provoque pas d'hémorragie occulte.
- En raison de son niveau de sécurité plus élevé, le paracétamol est le médicament préférentiel pour le traitement de la fièvre et la douleur en pédiatrie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques**Absorption**

Le paracétamol administré par voie orale est rapidement et presque complètement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, principalement dans l'intestin grêle. Cela s'effectue par transport passif. La biodisponibilité relative varie de 85 % à 98 %. Pour les sujets adultes, la concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'ingestion, et varie de 7,7 à 17,6 mcg/ml à raison d'une dose unique de 1000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre après une dose de 1000 mg toutes les 6 heures, varient de 7,9 à 27,0 mcg/ml. Dans une étude effectuée chez des enfants fiévreux, une concentration moyenne maximale de $14,6 \pm 2,6$ mcg/ml a été atteinte dans un délai de $0,55 \pm 0,09$ h après une dose de 12,5 mg/kg.

Voie rectale

La biodisponibilité rectale du paracétamol chez les bébés et les enfants varie, par rapport à une dose orale, de 52 à 78 %. Des concentrations maximales de 2 à 10 µg/ml ont été atteintes 1 à 4 h environ après une dose rectale de 13 mg/kg.

Influence des aliments

Bien que les pics de concentrations du paracétamol soient retardés en cas d'administration avec des aliments, le degré d'absorption n'est pas affecté. Le paracétamol peut être ingéré indépendamment des repas.

Distribution

Le paracétamol est largement distribué dans la plupart des tissus corporels, à l'exception du tissu adipeux. Le volume de distribution apparent est de 0,7 à 1 l/kg chez les enfants et les adultes. Une proportion relativement faible (10 à 25 %) de paracétamol est liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le paracétamol est principalement métabolisé par le foie ; ce métabolisme comporte trois voies importantes : la glucuroconjugaison, la sulfoconjugaison et l'oxydation via l'enzyme cytochrome P450. La voie oxydative constitue un intermédiaire réactif qui est détoxifié par conjugaison au glutathion, formant ainsi des métabolites inertes de cystéine et d'acide mercapturique. L'isoenzyme du cytochrome P450 principalement impliqué *in vivo* semble être le CYP2E1, bien que le CYP1A2 et le CYP3A4 aient été considérés comme des voies mineures sur la base de données microsomales *in vitro*. Par la suite, il a été observé que la contribution *in vivo* du CYP1A2 comme du CYP3A4 est négligeable.

Chez les adultes, le paracétamol est conjugué en majeure partie avec l'acide glucuronique et dans une moindre mesure avec le sulfate. Les métabolites dérivés du glucuronide, du sulfate et du glutathion sont dépourvus d'activité biologique. Chez les prématurés, les nouveau-nés et les jeunes enfants, le sulfoconjugué est prédominant.

Chez des adultes présentant des lésions hépatiques de sévérité et d'étiologie variables, plusieurs études métaboliques ont démontré que la biotransformation du paracétamol est similaire à celle observée chez des adultes sains, mais un peu plus lente. Il importe de savoir qu'une administration quotidienne répétée de 4 g par jour induit une glucuronidation (une voie non-toxique) chez les adultes sains et les adultes présentant des lésions hépatiques, ce qui entraîne une augmentation de la clairance totale du paracétamol au fil du temps et une accumulation plasmatique limitée.

Elimination

La demi-vie d'élimination du paracétamol comporte environ 2 à 3 heures chez les adultes et environ 1,5 à 3 heures chez les enfants. Ce délai est prolongé d'approximativement 1 heure chez les nouveau-nés et chez les patients cirrhotiques.

Le paracétamol est éliminé de l'organisme sous forme de glucuroconjugués (45-60 %) et de sulfoconjugués (25-35 %), de thiols (5-10 %) comme les métabolites de cystéine et d'acide mercapturique, et de catéchols (3-6 %) qui sont excrétés dans l'urine.

La clairance rénale du paracétamol inchangé est d'environ 3,5 % de la dose.

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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Suppositoires : glycérides semi-synthétiques, polysorbate 20, dioxyde de silicium colloïdal, butylhydroxyanisol (E320), butylhydroxytoluène (E321).

Sirop : saccharose, solution de sorbitol non cristalline à 70 % (E420), macrogol 1500, propylèneglycol, glycérol, arôme de cerise (contient du propylène glycol), benzoate de sodium (E211), acide citrique anhydre (E330), acide benzoïque (E210), érythrosine (E127), jaune orangé S (E110), eau purifiée.

Comprimés : amidon de maïs, polyvidone K30, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium et stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Suppositoires : 3 ans

Sirop : 3 ans

Comprimés : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Suppositoires :

Bébés : emballage contenant 12 suppositoires à 100 mg de paracétamol.

Jeunes enfants : emballage contenant 12 suppositoires à 200 mg de paracétamol.

Enfants : emballage contenant 12 suppositoires à 350 mg de paracétamol.

Adultes : emballage contenant 12 suppositoires à 500 mg de paracétamol.

Sirop :

Flacon de 200 ml de sirop à 32 mg de paracétamol par ml (avec pipette).

Comprimés :

Emballage thermoformé (*blister*) contenant 20, 30, 60, 96 ou 100 (emballage clinique) comprimés à 500 mg par comprimé.

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 MARCHE

Kenvue Belgium NV
Michel De Braeystraat 52
2000 Antwerpen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique

Suppositoires Bébés : BE091357

Suppositoires Jeunes enfants : BE091366

Suppositoires Enfants : BE091375

Suppositoires Adultes : BE147691

Sirop : BE169285

Comprimés : BE145853

Luxembourg

Suppositoires Bébés

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2002106946

Numéro national : 0290883

Suppositoires Jeunes enfants

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2002106945

Numéro national : 0297495

Suppositoires Enfants

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2002106944

Numéro national : 0290866

Suppositoires Adultes

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2002106943

Numéro national : 0290852

Sirop

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2002106947

Numéro national : 0311451

Comprimés

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2002106942

Numéro national 20 comprimés : 0297501

Numéro national 30 comprimés : 0297514

Numéro national 60 comprimés : 0297478

Numéro national 100 comprimés : 0311448

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

Date de première autorisation :

Suppositoires :*Bébés* : 12 juin 1987*Jeunes enfants* : 1 septembre 1975*Enfants* : 1 septembre 1975*Adultes* : 2 juin 1989Sirop : 9 mai 1995Comprimés : 19 décembre 1988

Date de dernier renouvellement : 17 juin 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2025

Date d'approbation AFMPS : 07/2026