Pharmaleo
Pharmacie Paque Amiens

ANSM - Mis à jour le : 17/05/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARACETAMOL SANDOZ 1 g, comprimé effervescent sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 1 g

Pour un comprimé effervescent sécable.

Excipients à effet notoire : sorbitol (E420), sodium.

Ce médicament contient 419,2 mg de sodium par comprimé effervescent, ce qui équivaut à 21 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 200 mg de sorbitol par comprimé effervescent.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent sécable.

Comprimé blanc, rond, plat avec une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Voie orale.

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Posologie

Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et l'ENFANT à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans).

Les doses recommandées sont de 10 à 15 mg/kg par prise et de 60 mg/kg par jour. L'intervalle à respecter entre 2 prises dépend des symptômes et de la dose quotidienne maximale. Il ne doit pas être inférieur à 6 heures.

Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, un médecin doit être consulté.

La posologie usuelle est d'un demi à 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour.

Cependant, chez l'adulte, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 comprimés par jour.

Selon l'association spécifique et l'objectif thérapeutique du produit, des doses inférieures peuvent être conseillées.

Chez l'adulte souffrant de malnutrition ou ayant un poids corporel anormalement bas, il convient de calculer la posologie (dose par prise et par jour) selon son poids.

Doses maximales recommandées : voir rubrique 4.4.

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 6 heures minimum.

Insuffisance hépatique

Chez les insuffisants hépatiques ou chez les patients souffrant de la maladie de Gilbert, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les doses allongé.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau suivant :

Adultes :

Clairance de la créatinine	Dose
10-50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
<10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés.

Sujet âgé

Il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la dose chez le sujet âgé. Toutefois, chez les sujets fragiles ou immobiles et chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il peut être nécessaire de diminuer la dose ou d'augmenter l'intervalle entre deux prises.

Autres situations cliniques

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,

- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.

Afin d'éviter le risque de surdosage, il convient de prévenir le patient qu'il ne doit pas prendre en même temps d'autres produits contenant du paracétamol en raison du risque d'atteinte hépatique grave en cas de surdosage (voir rubrique 4.9).

Doses maximales recommandées :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).

Le paracétamol ne devrait pas être utilisé sans avis médical pendant plus de 3 jours dans le traitement de la douleur ou en cas de fièvre. En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, il convient de consulter un médecin.

Le médicament ne doit être utilisé qu'avec une prudence particulière (ajustement de la posologie) et sous surveillance médicale, chez les patients présentant : une insuffisance hépatocellulaire, des niveaux de glutathion réduits par exemple chez les patients atteints de diabète sucré, du VIH, du syndrome de Down, de tumeurs.

Une prudence particulière est nécessaire en cas d'administration de paracétamol aux patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou hépatiques (par exemple Syndrome de Gilbert, Maladie de Meulengracht (voir rubrique 4.2) ou ayant un déficit de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase.

La consommation d'alcool pendant le traitement par le paracétamol est à éviter en raison du risque d'atteinte hépatique (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg,

- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale (clairance de la créatinine ? 50 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2)),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (voir rubrique 4.2).

Le paracétamol doit également être administré avec attention aux patients traités par d'autres médicaments ayant un effet sur le foie (voir rubrique 4.5).

L'utilisation prolongée de n'importe quel antalgique pour le traitement d'une céphalée peut aggraver celle-ci. Les céphalées ne doivent pas être traitées par des doses élevées d'antalgiques.

En cas de forte fièvre, de signes d'infection secondaire ou de persistance des symptômes, un médecin doit être consulté.

En général, sauf avis d'un médecin ou d'un dentiste, les médicaments contenant du paracétamol ne doivent être utilisés que durant quelques jours et sans augmentation de la dose.

En général, la consommation régulière d'analgésiques, en particulier sous forme de combinaison de différents agents analgésiques peut conduire à des lésions rénales permanentes avec un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).

Après une utilisation permanente, non conforme, de fortes doses d'analgésiques, l'arrêt brutal peut entrainer des maux de tête, de la fatigue, des douleurs musculaires, de la nervosité et des symptômes végétatifs. Les symptômes de sevrage s'atténuent en quelques jours.

En attendant, les analgésiques ne devront pas être réutilisés et une nouvelle administration ne pourra se faire sans avis médical.

En cas de découverte d'une hépatite virale aigüe, il convient d'arrêter le traitement.

Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'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.

Ce médicament contient 419,2 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 21 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Anticoagulants oraux**

L'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres coumarines peut être augmenté par l'utilisation régulière et prolongée de paracétamol, entraînant un risque hémorragique accru. L'utilisation occasionnelle de paracétamol n'a pas d'effet significatif.

Contrôle régulier de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ **Substances hépatotoxiques (ex. phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, rifampicine, isoniazide)**

L'administration concomitante de substances hépatotoxiques peut augmenter le risque d'accumulation et donc de surdosage en paracétamol. Le risque d'hépatotoxicité du paracétamol peut être augmenté par des médicaments inducteurs d'enzymes hépatiques microsomales, tels que les barbituriques, les anti-épileptiques (ex. phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) et les traitements antituberculeux (rifampicine, isoniazide).

+ **Alcool**

L'hépatotoxicité du paracétamol peut être aggravée par l'ingestion chronique ou excessive d'alcool (voir rubrique 4.4).

+ 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).

+ **Chloramphénicol**

La demi-vie d'élimination du chloramphénicol peut être prolongée par l'administration concomitante du paracétamol.

+ **Cholestyramine**

L'absorption du paracétamol peut être réduite lors de l'administration simultanée de la cholestyramine, mais cette réduction est faible si la cholestyramine est administrée une heure plus tard.

+ **Dompéridone**

La dompéridone peut accélérer l'absorption du paracétamol.

+ **Métoclopramide**

Le métoclopramide accélère l'absorption du paracétamol et augmente ses concentrations plasmatiques maximales.

+ **Probénécide**

Le probénécide perturbe le métabolisme du paracétamol. Chez des patients sous traitement par probénécide, la dose du paracétamol doit être diminuée.

+ **Zidovudine**

L'utilisation régulière du paracétamol en même temps que la zidovudine peut entraîner une neutropénie et augmenter le risque d'atteinte hépatique.

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

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 f?tale/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 est excrété dans le lait maternel, mais dans des quantités cliniquement non significatives.

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament pendant l'allaitement n'est pas contre-indiquée selon les données actuellement disponibles.

Fertilité

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

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

Ce médicament 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 listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par groupe de fréquence. Les groupes de fréquence sont définis comme suit : très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100, <1/10) ; peu fréquent (?1/1 000, <1/100) ; rare (?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 : thrombopénie, agranulocytose, leucopénie, neutropénie, pancytopénie.

Affections du système immunitaire

- Rare : hypersensibilité, ?dème de Quincke,
- Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.

La survenue de ces réactions impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections hépatobiliaires

- Rare : élévation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Rare : rash, prurit, érythème, urticaire.
- Très rare : cas de réactions cutanées sévères.
- Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell.

La survenue de ces réactions impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez les patients traités par des médicaments inducteurs d'enzyme. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage en paracétamol observés dans les premières 24 heures sont la pâleur, les nausées, les vomissements et l'anorexie. Des douleurs abdominales peuvent constituer le premier signe d'une atteinte hépatique, qui autrement ne se manifeste en général qu'après 24 à 48 heures voire même 4 à 6 jours après un surdosage en paracétamol. L'atteinte hépatique est généralement au maximum 72 à 96 heures après ingestion de paracétamol.

Un surdosage provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible. Cette nécrose peut se traduire par une insuffisance hépatocellulaire, des anomalies du métabolisme du glucose, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Une insuffisance rénale aiguë avec une nécrose tubulaire aiguë peut se développer même en l'absence d'atteinte hépatique grave.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Des cas d'arythmies cardiaques et de pancréatites ont été rapportés.

Un surdosage en paracétamol, y compris sous la forme d'une dose totale élevée atteinte au bout d'une longue période de traitement peut provoquer une néphropathie analgésique avec insuffisance hépatique irréversible.

Il convient de prévenir le patient que l'utilisation concomitante d'autres produits contenant du paracétamol doit être évitée.

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. L'administration de cet antidote, d'un éventuel lavage gastrique et/ou de la méthionine par voie orale peuvent s'avérer bénéfiques jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, Code ATC : N02BE01.

N : SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

Le paracétamol a des effets antalgiques et antipyrétiques ainsi que de très faibles effets anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action n'a pas été entièrement clarifié.

Une forte inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du système nerveux central a été démontrée, la synthèse des prostaglandines au niveau périphérique n'étant que faiblement inhibée.

En outre, le paracétamol inhibe l'effet de pyrogènes endogènes sur le centre hypothalamique de thermorégulation. Il ne modifie ni la fonction plaquettaire ni l'hémostase.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 90 minutes après ingestion selon la forme pharmaceutique administrée.

La biodisponibilité systémique dépend de la dose administrée et varie entre 70 et 90 %.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (jusqu'à 10 %) à des concentrations thérapeutiques habituelles mais peut augmenter en cas de surdosage.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison (environ 55 %) et la sulfoconjugaison (environ 35 %), les métabolites formés étant inactifs sur le plan pharmacologique. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P-450, est la N-hydroxylation, entraînant la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine). Dans les conditions normales d'utilisation du paracétamol, ce métabolite toxique, ainsi qu'un autre, le p-aminophénol, sont rapidement détoxifiés par le glutathion réduit et éliminés dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique.

En revanche, lors d'intoxications massives, les quantités de ces métabolites toxiques sont augmentées.

Elimination

L'élimination est essentiellement urinaire. En général au moins 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination varie de 1,5 à 2,5 heures.

Elle est augmentée en cas d'atteinte hépatique ou rénale, en cas de surdosage, ainsi que chez le nouveau-né.

L'effet maximal et la durée moyenne d'action (4-6 heures) sont approximativement corrélés avec la concentration plasmatique.

Variations physiopathologiques

- La demi-vie d'élimination est augmentée en cas d'atteinte hépatique ou rénale, en cas de surdosage, ainsi que chez le nouveau-né.

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

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

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol (E420), povidone K30, carbonate de sodium anhydre, saccharine sodique, macrogol 6000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8 comprimés en tube (Polypropylène/PE) avec bouchon déshydratant.
8 ou 100 comprimés sous films (Aluminium/PE).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
49, AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 268 862 1 9 : 8 comprimés sous film (Aluminium/PE)
- 34009 268 864 4 8 : 8 comprimés en tube (Polypropylène)
- 34009 584 147 7 0 : 100 comprimés sous films (Aluminium/PE)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.