

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1000 mg de paracétamol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule, biconvexes, avec une barre de cassure sur une face et l'autre face lisse.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, légères et modérées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris les patients âgés)

La dose habituelle est de 500 à 1000 mg toutes les 4 à 6 heures, selon les besoins, avec un maximum de 3 g par jour. La prise individuelle maximale est de 1000 mg.

Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale à cause du risque de dommage hépatique grave (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Population pédiatrique

Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés n'est pas destiné aux enfants de moins de 16 ans parce que la concentration de la formulation ne convient pas à cette classe d'âge. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge.

Insuffisance de la fonction hépatique ou rénale

Il convient de réduire la dose ou d'allonger l'intervalle entre les prises chez les patients avec insuffisance hépatique ou rénale, ou syndrome de Gilbert (voir rubrique 4.4).

Patients avec insuffisance rénale

Insuffisance rénale

La posologie doit être réduite chez les patients avec insuffisance rénale :

Filtration glomérulaire	Posologie
10-50 ml/min	500 mg toutes les 6 heures
<10 ml/min	500 mg toutes les 8 heures

Ces prises ne doivent pas être répétées plus souvent que toutes les 4 heures et il ne faut pas dépasser plus de 4 prises par période de 24 heures.

Durée maximale d'utilisation continue sans prescription médicale : 3 jours

Il faut utiliser la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus brève possible.

Patients alcooliques : Ne pas dépasser une dose quotidienne maximale de 2 comprimés sur 24 heures.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les adultes et les adolescents de moins de 50 kg.

Ne pas dépasser la dose indiquée.

Il faut consulter un médecin en cas de fièvre ou de signes d'infection secondaire, ou si les symptômes persistent plus de 3 jours.

En général, les médicaments qui contiennent du paracétamol ne doivent être utilisés que pendant quelques jours sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste, et sans utiliser des doses élevées.

Il faut conseiller aux patients de ne pas utiliser simultanément d'autres médicaments contenant du paracétamol.

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence en cas de déshydratation et de malnutrition chronique.

Il convient également de faire preuve de prudence lors d'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique grave (voir rubrique 4.2) ou d'anémie hémolytique grave. Les risques de surdosage sont plus importants chez les patients qui présentent une pathologie hépatique alcoolique non cirrhotique. Il convient réduire la posologie chez les patients qui abusent d'alcool. Dans cette situation, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 2 grammes.

Groupes de patients présentant une augmentation du risque d'effets hépatotoxiques

Les patients âgés, les nourrissons, les patients avec troubles nutritionnels chroniques, les patients en insuffisance pondérale, les patients avec maladie hépatique ou rénale, les patients qui consomment une quantité excessive d'alcool et les patients qui utilisent des médicaments inducteurs enzymatiques sont plus

susceptibles de développer une toxicité hépatique lors de prise de paracétamol. Chez ces patients, un surdosage même relativement faible peut induire une toxicité hépatique sévère potentiellement fatale (voir rubriques 4.2 et 4.9).

Il convient de faire preuve de prudence lors d'administration de paracétamol en association avec des inducteurs du CYP-3A4 ou des médicaments qui induisent les enzymes hépatiques, comme la rifampicine, la cimétidine ou les antiépileptiques (comme le glutéthimide, le phénobarbital ou la carbamazépine).

Syndrome de Gilbert (maladie de Meulengracht)

Certaines personnes avec syndrome de Gilbert sont déficientes en enzymes qui métabolisent le paracétamol. Une sous-population des personnes avec syndrome de Gilbert peut donc présenter un risque plus important de toxicité au paracétamol.

Autre remarques :

L'utilisation prolongée d'analgésiques pour des céphalées peut aggraver ces dernières. Dans ce cas ou en cas de suspicion, il convient de consulter un médecin et d'arrêter le traitement. Le diagnostic de céphalée par abus médicamenteux (CAM) doit être envisagé pour les patients qui souffrent fréquemment ou quotidiennement de maux de tête malgré (ou à cause de) l'utilisation chronique de médicaments contre la céphalée.

De manière générale, la consommation fréquente d'analgésiques, particulièrement d'associations contenant plusieurs antalgiques, peut entraîner des lésions rénales irréversibles avec un risque d'insuffisance rénale. Elle doit donc être évitée.

Un arrêt brusque de l'utilisation chronique abusive d'analgésiques à forte dose peut provoquer des céphalées, de la fatigue, des douleurs musculaires, de la nervosité et des symptômes nerveux végétatifs. Ces symptômes de sevrage disparaissent en quelques jours. Avant ce stade, il faut éviter l'utilisation d'analgésiques et ne pas recommencer sans surveillance médicale.

Les patients doivent bénéficier de recommandations adaptées.

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

Utilisation concomitante de paracétamol avec :	Effets indésirables éventuels :
AZT (zidovudine)	Augmentation du risque de neutropénie. La surveillance d'un médecin est donc indispensable en cas d'utilisation concomitante de paracétamol et d'AZT.
Anticoagulants (warfarine, coumarine)	La prise quotidienne régulière prolongée de paracétamol (à une posologie d'au moins 1500 mg) peut augmenter les effets des anticoagulants, avec une augmentation du risque de saignement ; des prises occasionnelles n'ont aucun effet significatif.
Médicaments qui stimulent la vidange gastrique (comme le métoclopramide)	Peuvent augmenter la vitesse d'absorption et raccourcir le délai d'action du paracétamol.
Colestyramine	Réduit l'absorption du paracétamol. La prise de colestyramine et celle de paracétamol doivent être espacées d'au moins une heure.
Probénécide	Le probénécide réduit la clairance du paracétamol de presque 50 %. La posologie du paracétamol doit donc être réduite de moitié lors d'administration concomitante.

Médicaments qui entraînent une induction enzymatique (comme la rifampicine, le primidone, la cimétidine, les barbituriques, certains antiépileptiques, le millepertuis)	Les médicaments inducteurs enzymatiques peuvent provoquer une diminution de la concentration plasmatique et réduire l'efficacité du paracétamol. En outre, le risque de lésion hépatique est considéré comme plus important chez les patients traités de manière concomitante avec des inducteurs enzymatiques et du paracétamol à la posologie thérapeutique maximale.
Substances potentiellement hépatotoxiques (comme l'alcool)	Augmentent le risque de toxicité hépatique.
Lamotrigine	Le paracétamol peut réduire la biodisponibilité de la lamotrigine, avec éventuellement une diminution de ses effets, via une possible induction de la métabolisation de la lamotrigine dans le foie.
Chloramphénicol	Le paracétamol peut augmenter la concentration plasmatique du chloramphénicol. Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique lors de traitement avec du chloramphénicol par injection.
Salicylamide	Le salicylamide peut prolonger le $t_{1/2}$ d'élimination du paracétamol.
Isoniazide	Réduit la clairance du paracétamol, avec une possible potentialisation de ses effets et/ou de sa toxicité, par inhibition de sa métabolisation dans le foie.

Interférence avec des analyses de laboratoire

Le paracétamol peut affecter le dosage de l'acide urique par la méthode de l'acide phosphotungsténique et le dosage du glucose sanguin par la méthode de la glucose-oxydase/peroxydase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données épidémiologiques sur l'administration de doses thérapeutiques de paracétamol par voie orale montrent une absence d'effets indésirables sur la gestation et sur la santé du fœtus/nouveau-né. Les données prospectives sur des grossesses exposées à des surdoses n'indiquent aucun risque de malformation. Les études de reprotoxicité par voie orale montrent une absence de malformations et d'effets fœtotoxiques.

Dans des conditions normales d'utilisation, le paracétamol peut donc être utilisé chez la femme enceinte, après une évaluation du rapport bénéfice-risque. En l'absence de données de sécurité spécifiques, le paracétamol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à dose élevée et pendant de longues périodes, ou en combinaison avec d'autres médicaments.

Allaitement

Après administration orale, le paracétamol est excrété en petites quantités dans le lait maternel. On n'a rapporté aucun effet indésirable sur les nourrissons allaités. Ce médicament peut être utilisé à la posologie thérapeutique pendant l'allaitement.

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

Padolieve n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

On observe peu d'effets indésirables à la posologie thérapeutique. On a cependant rapporté les effets indésirables suivants dans de rares occasions. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par l'effet indésirable le plus fréquent, et en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Anémie, anémie non hémolytique et dépression médullaire, dépression médullaire, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare :	Anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson
Affections cardiaques	
Rare :	Œdème
Affections vasculaires	
Rare :	Œdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Bronchospasme chez des patients hypersensibles à l'acide acétylsalicylique et aux autres AINS
Affections gastro-intestinales	
Rare :	Troubles du pancréas exocrine, pancréatite aiguë ou chronique, hémorragie, douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissement, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère
Affections hépatobiliaires	
Très rare :	Dysfonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	Prurit, rash, sudation, purpura, œdème de Quincke, urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare :	Néphropathies, néphropathies et troubles tubulaires

Le paracétamol a été largement utilisé et les rapports d'effets indésirables sont rares ; ils sont généralement associés à un surdosage.

Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et n'ont pas été rapportés avec des doses thérapeutiques, sauf en cas d'administration prolongée.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Une prise en charge médicale immédiate est nécessaire en cas de surdosage, même en l'absence de symptômes précoces significatifs.

Un risque d'intoxication existe, particulièrement chez les patients âgés, les jeunes enfants, les patients avec affection hépatique, en cas d'alcoolisme chronique et chez les patients qui présentent une malnutrition chronique. Un surdosage peut être fatal dans ces situations.

Des lésions hépatiques sont possibles chez l'adulte lors de prise de 10 g de paracétamol ou plus. La prise orale de 5 g de paracétamol ou plus peut entraîner des lésions hépatiques chez les patients qui présentent des facteurs de risque (voir plus loin). On pense que des quantités excessives d'un métabolite toxique (normalement correctement détoxifié par le glutathion lors de prise d'une posologie normale de paracétamol) se lient de manière irréversible au tissu hépatique.

Les symptômes apparaissent généralement au cours des 24 premières heures et sont les suivants : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleur abdominale. Le patient peut également être asymptomatique.

Un surdosage de paracétamol par prise unique chez l'adulte ou l'enfant provoque une nécrose des cellules hépatiques, susceptible d'induire une nécrose complète et irréversible entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant mener à un coma et au décès. Simultanément, on observe une augmentation des taux des transaminases hépatiques (AST, ALT), de la lactate déshydrogénase et de la bilirubine, ainsi qu'une augmentation du taux de prothrombine pouvant survenir 12 à 48 heures après l'administration.

Certains patients peuvent présenter une augmentation du risque d'hépatotoxicité par le paracétamol.

Facteurs de risque :

Si le patient

a. est sous traitement chronique avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis ou d'autres médicaments qui induisent les enzymes hépatiques.

ou

b. consomme régulièrement de l'alcool en quantité excessive.

ou

c. est susceptible d'être déficient en glutathion (par ex. trouble alimentaire, mucoviscidose, infection par le VIH, inanition, cachexie).

Procédure d'urgence

- Hospitalisation immédiate
- Prélèvement d'un échantillon sanguin pour déterminer la concentration plasmatique initiale de paracétamol
- Lavage gastrique
- Administration de l'antidote, la N-acétylcystéine, par voie intraveineuse (ou orale si possible) dès que possible, conformément aux recommandations nationales de traitement
- Traitement symptomatique

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques, anilides, code ATC : N02BE01

Le paracétamol est un antipyrétique et un analgésique. Le paracétamol a un effet antipyrétique par une action sur le centre hypothalamique de la régulation de la température, et un effet analgésique par une augmentation du seuil de la douleur. Les effets analgésique et antipyrétique du paracétamol sont similaires à ceux de l'acide acétylsalicylique, mais il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires utiles.

Le paracétamol exerce son effet analgésique par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines semblent sensibiliser les récepteurs de la douleur à la stimulation mécanique ou à d'autres médiateurs chimiques. Le paracétamol diminue la température corporelle chez les patients avec fièvre mais diminue rarement une température corporelle normale. C'est également lié à une inhibition de la synthèse et de la libération de prostaglandines. Le paracétamol agit également sur l'hypothalamus pour induire une antipyrèse ; la dissipation de la chaleur est augmentée suite à une vasodilatation et à une augmentation du débit sanguin périphérique.

Le paracétamol est généralement bien toléré par les patients hypersensibles à l'acide acétylsalicylique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le paracétamol est rapidement et presque complètement absorbé dans le tractus digestif. Le pic de concentration plasmatique survient 30 minutes à 2 heures après une administration orale.

Distribution

Le volume de distribution du paracétamol est d'environ 1 l/kg de poids corporel. La liaison aux protéines plasmatiques est dose-dépendante mais négligeable aux concentrations thérapeutiques habituelles.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé par le foie et excrété dans l'urine, principalement sous forme de conjugués glucuronide et sulfate, avec environ 10 % sous forme de conjugué glutathion.

Élimination

Moins de 5 % du paracétamol est excrété inchangé. La demi-vie d'élimination est de 1-4 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité aiguë, subchronique et chronique du paracétamol sur le rat et la souris, on a observé des lésions gastro-intestinales, des modifications de la numération sanguine, une dégénérescence du foie et du parenchyme rénal, et même des nécroses. Les causes de ces modifications ont été imputées d'une part au mécanisme d'action, et d'autre part à la métabolisation du paracétamol. Des recherches extensives n'ont montré aucun signe de génotoxicité significative du paracétamol aux doses thérapeutiques (c'est-à-dire à des doses non toxiques).

Des études de longue durée sur le rat et la souris n'ont pas montré d'effets tumorigènes avec des doses non hépatotoxiques de paracétamol.

Le paracétamol traverse le placenta.

Les études sur l'animal n'ont pas révélé de reprotoxicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Amidon, pré-gélatinisé

Amidon de maïs

Povidone K-30

Acide stéarique

Talc

Enrobage :

Opadry blanc (Y-1-7000) contenant :

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 400

Hypromellose 5cP

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation concernant la température. Conserver le médicament dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/PVC transparent, emballées dans des boîtes en carton.

Flacons blancs en PEHD avec couvercle à visser en PP

5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, et 60 comprimés pelliculés pour les plaquettes.

30 et 100 comprimés pelliculés pour les flacons en PEHD.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières. 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

Apotex Europe BV

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Pays-Bas

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

BE469155 (plaquette)

BE469164 (flacon)

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

Date de première autorisation : 30/01/2015

Date de renouvellement de l'autorisation : 18/08/2019 (CRD)

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2018.

Date d'approbation du texte : 10/2019.