

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARACETAMOL ACCORD 500 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 500 mg
Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé blanc non enrobé portant l'inscription ?B-T? sur une face et plein de l'autre face.

Note : Longueur, largeur et épaisseur du comprimé sont de 16.50 ± 0.20 mm, 8.20 ± 0.20 mm et 5.10 ± 0.30 mm respectivement.

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans (> 55 kg)

La posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 comprimés de 500 mg par prise, jusqu'à 6 comprimés (3000 mg) par jour.

Chez l'enfant jusqu'à 15 ans

De 6 à 9 ans : La posologie est de 1 demi-comprimé par prise, renouvelable 4 à 6 fois par jour.

De 9 à 12 ans : La posologie est de 1 comprimé par prise, renouvelable 3 à 4 fois par jour.

De 12 à 15 ans : La posologie est de 1 comprimé par prise, renouvelable 4 à 6 fois par jour.

Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Toujours respecter un intervalle de 4 h entre les prises.

Pour éviter un surdosage et un risque d'atteintes hépatiques sévères (voir rubriques 4.4 et 4.9) :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
- respecter les doses maximales recommandées.

Chez l'enfant, les fréquences d'administration les plus faibles doivent être utilisées lorsque l'enfant est dans la limite basse du groupe d'âge correspondant.

En fonction de l'intensité des symptômes (fièvre et douleurs), l'administration est à renouveler si besoin.

Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours en cas de fièvre, ou 5 jours en cas de douleur, s'ils s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, un médecin doit être consulté.

L'administration du paracétamol avec des aliments et boissons n'affectent pas l'efficacité du produit.

Insuffisance rénale

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

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

Fonction hépatique diminuée

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou un syndrome de Gilbert, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les prises espacé.

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour. Dans les situations suivantes, la dose journalière ne doit pas excéder 2 g/jour :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique),
- déshydratation,
- malnutrition chronique.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau. Si nécessaire, dissoudre le comprimé dans un grand verre d'eau en agitant vigoureusement avant de boire.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfant de moins de 6 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée.

Les patients doivent être informés qu'il ne faut pas prendre d'autres produits contenant du paracétamol.

La prise de doses multiples en une seule administration peut gravement endommager le foie ; le cas échéant, il n'y a pas de perte de conscience. Une assistance médicale doit être immédiatement recherchée. L'utilisation prolongée, en dehors d'une surveillance médicale, peut être dangereuse.

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 conseillée en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh > 9), une insuffisance hépatique légère à modérée (y compris en cas de syndrome de Gilbert), une hépatite aiguë, en cas de traitement concomitant par des médicaments affectant les fonctions hépatiques, aux patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, anémie hémolytique, aux patients dont la consommation d'alcool est excessive, aux patients qui présentent une déshydratation ou une malnutrition chroniques.

Les risques de surdosage sont plus importants chez les patients présentant une maladie hépatique alcoolique non-cirrhotiques. La prudence est recommandée en cas d'alcoolisme chronique. Le cas échéant, la dose journalière ne doit pas dépasser 2 grammes. Il est recommandé de ne pas prendre d'alcool pendant un traitement avec du paracétamol. Si une fièvre élevée ou des signes d'infection secondaires apparaissent, ou si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, un médecin doit être consulté.

En cas de prise au long cours (> 3 mois) quotidienne ou plus fréquente, des céphalées peuvent apparaître ou s'aggraver ; elles ne doivent pas être traitées par des doses plus élevées. Dans ces cas, un médecin doit être consulté avant de prendre des antalgiques.

La prudence est recommandée chez les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine. En effet, un léger bronchospasme provoqué par la prise de paracétamol (réaction croisée) a été rapporté chez certains de ces patients.

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 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.

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

La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le métoclopramide ou la dompéridone, et diminuée par la cholestyramine.

L'effet anticoagulant de la warfarine et des autres coumarines peut être augmenté par une utilisation quotidienne prolongée de paracétamol avec un risque accru de saignements. Des prises occasionnelles n'ont pas d'effet significatif.

Le paracétamol est essentiellement métabolisé par le foie et peut donc interagir avec les médicaments ayant la même voie métabolique ou activant/inhibant la même voie métabolique.

La prise chronique d'alcool ou de médicaments activant les enzymes hépatiques tels que la rifampicine, les barbituriques, certains antiépileptiques (ex. carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone) et le millepertuis peuvent augmenter l'hépatotoxicité du paracétamol du fait d'une augmentation de la production rapide de métabolites toxiques. De ce fait, il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques.

Le probénécide provoque une réduction d'un facteur de près de deux de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant par le probénécide.

Le paracétamol peut augmenter les concentrations plasmatiques du chloramphénicol.

En cas d'utilisation chronique et concomitante de paracétamol et de zidovudine, les neutropénies sont fréquentes ; cet effet est probablement dû à la réduction du métabolisme de la zidovudine.

Le salicylamide peut prolonger le temps de demi-vie d'élimination du paracétamol.

L'isoniazide entraîne une diminution de la clairance du paracétamol, avec une potentialisation possible de son action et/ou de sa toxicité, en inhibant son métabolisme hépatique.

Le paracétamol peut entraîner une diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une diminution de son effet, en raison d'une potentielle induction de son métabolisme hépatique.

Des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en même temps que la flucloxacilline, car une prise concomitante 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).

Interférence avec les tests biochimiques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose-oxydase-peroxydase.

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

Après administration orale, le paracétamol est excrété dans le lait maternel en petite quantité. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les nourrissons allaités. A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. En cas d'utilisation à long terme il convient d'être prudent.

Fertilité

Aucun effet délétère sur la fertilité n'a été rapporté lors d'une utilisation normale de paracétamol.

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

Le paracétamol n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie de la façon suivante : très fréquent (> 1/10); fréquent (> 1/100 à < 1/10); peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100); rare (> 1/10000 à < 1/1000); très rare (< 1/10000), inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système	Fréquence	Symptômes
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Agranulocytose (utilisation prolongée), thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, leucopénie, anémie hémolytique, affections plaquettaires, affections des cellules souches.
	Très rare	Pancytopénie.
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité (à l'exception de l'angioedème).
	Très rare	Hypersensibilité (angioedème, difficultés ventilatoires, hyperhidrose, nausées, hypotension, état de choc, choc, réaction anaphylactique), nécessitant l'arrêt du traitement.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hypoglycémie.
	Indéterminée	Acidose métabolique à trou anionique élevé
Affections psychiatriques	Rare	Dépression sans autres symptômes, confusion, hallucinations.
Affections du système nerveux	Rare	Tremblements sans autres symptômes, céphalées sans autres symptômes.
Affections oculaires	Rare	Vision anormale.
Affections cardiaques	Rare	œdème.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Bronchospasme chez les patients sensibles à l'aspirine et autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).
Affections gastro-intestinales	Rare	Hémorragie sans autres symptômes, douleur abdominale sans autres symptômes, diarrhée sans autres symptômes, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires	Rare	Fonction hépatique anormale, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère.
	Très rare	Hépatotoxicité.
	L'administration de 6 grammes de paracétamol peut conduire à de sévères lésions hépatiques (chez les enfants : plus de 140mg/kg) ; les doses supérieures conduisent à une nécrose hépatique irréversible.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Prurit, rash, sueur, purpura, angioedème, urticaire
	Très rare	Réaction cutanée sévère
	Inconnue	Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, dermatose médicamenteuse, syndrome de Stevens Johnson,
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Pyurie stérile (urine trouble) et effets secondaires rénaux (insuffisance rénale sévère, néphrite interstitielle, hématurie, anurésie)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Etourdissement (à l'exception des vertiges), malaise, pyrexie, sédation, interactions médicamenteuses sans autres symptômes
Lésions, intoxications et complications liées à la procédure	Rare	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 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: <https://signalement.social-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 présentant une malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Des atteintes hépatiques peuvent se produire chez les adultes qui ont pris 6 grammes ou plus de paracétamol, particulièrement chez les patients qui ont les facteurs de risque suivant :

- traitement au long cours avec de la carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, millepertuis, et autres médicaments induisant des dommages hépatiques ;
- consommation régulière d'alcool au-delà des doses recommandées ;
- déficit probable en glutathion : troubles alimentaires, mucoviscidose, infection au VIH, famine, cachexie.

Symptômes

Une intoxication aiguë au paracétamol peut évoluer en plusieurs phases.

Les symptômes de surdosage au cours des premières 48 heures comprennent : nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleur abdominale. Une intoxication légère est limitée à ces symptômes.

Lorsque l'intoxication est plus sévère, des symptômes subcliniques tels qu'une élévation des enzymes hépatiques apparaissent. Entre 2 et 4 jours après l'exposition, les symptômes cliniques de lésions sont manifestes : hépatomégalie douloureuse, ictère, encéphalopathie, coma et perturbation de la coagulation sanguine, tous secondaires à l'insuffisance hépatique.

Une diminution de l'activité rénale (nécrose tubulaire) est rare. Une intoxication sévère peut entraîner une acidose métabolique.

Conduite d'urgence

Les consignes locales de traitement d'un surdosage de paracétamol doivent être suivies.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Dans l'heure suivant la prise, évacuation 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, poursuivi jusqu'à ce que le paracétamol ne soit plus détectable. L'administration de NAC jusqu'à 36 heures après l'ingestion peut améliorer le pronostic.
- Traitement symptomatique.

Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et doivent être répétés toutes les 24 heures après le traitement. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à des niveaux normaux dans les deux semaines après le surdosage, avec récupération complète de la fonction hépatique. Dans de rares cas, une transplantation du foie peut être nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le paracétamol est une substance antipyrétique et antalgique efficace, mais elle ne possède pas de propriétés anti-inflammatoires.

La principale action du paracétamol est l'inhibition de la cyclo-oxygénase, une enzyme qui joue un rôle important dans la synthèse des prostaglandines. L'effet central des cyclo-oxygénases est plus important que l'effet périphérique, ce qui explique que le paracétamol possède un effet antipyrétique et antalgique sans effet anti-inflammatoire manifeste.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 120 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma.

Le volume de distribution est de 1L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation

Chez les adultes, le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison (environ 60%) et la sulfoconjugaison (environ 35%). Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

Chez les nouveaux nés et les enfants de moins de 12 ans, la sulfoconjugaison est la voie d'élimination principale tandis que glycuconjugaison est plus faible que chez les adultes. Chez l'enfant, l'élimination totale est comparable à chez l'adulte, en raison d'une sulfoconjugaison augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

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

Variations physiopathologiques

Dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique, après un surdosage et chez les nouveau-nés, l'élimination du paracétamol est retardée.

L'effet maximal est équivalent avec les concentrations plasmatiques.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Les études animales disponibles à ce jour n'ont pas indiqué de potentiel tératogène.

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

Amidon de maïs, Gélatine (E441), Silice colloïdale anhydre (E551), Talc (E553B), Glycolate d'amidon sodique (Type A) (E468), Stéarate de Magnésium (E572).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

300 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS

635 RUE DE LA CHAUDE RIVIERE

59000 LILLE

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

- 34009 300 453 2 9 : 16 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 550 167 1 7 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 550 167 2 4 : 300 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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.