

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARACETAMOL ZENTIVA LAB 500 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 500 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé en forme de gélule, blanc, à bords plats, mesurant environ 17 x 7 mm, avec une barre de sécabilité sur une face, marqué « S » et « 1 » de chaque côté de la barre (S|1). Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de courte durée de la douleur légère à modérée et/ou de la fièvre. PARACETAMOL ZENTIVA LAB 500 mg, comprimé sécable convient aux adultes, aux adolescents et aux enfants pesant plus de 21 kg (âgés de 6 ans et plus).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose efficace la plus faible possible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. La dose quotidienne maximale ne doit pas être dépassée.

La dose de paracétamol dépend du poids corporel et de l'âge, elle est habituellement comprise entre 10 et 15 mg/kg de poids corporel en dose unique et ne doit pas dépasser une dose quotidienne maximale de 60 mg/kg de poids corporel. Pour la posologie en fonction du poids corporel et de l'âge, voir les tableaux.

PARACETAMOL ZENTIVA LAB 500 mg, comprimé sécable ne convient pas aux enfants âgés de moins de 6 ans pesant moins de 21 kg.

Age approximatif	Poids corporel	Dose unique	Dose quotidienne maximale
6 à 8 ans	21 à 24 kg	250 mg (½ comprimé)	1 g (2 comprimés)
9 à 10 ans	25 à 33 kg	250 mg (½ comprimé)	1,5 g (3 comprimés)
10 à 12 ans	34 à 41 kg	500 mg (1 comprimé)	2 g (4 comprimés)

12 à 15 ans	42 à 49 kg	500 mg (1 comprimé)	3 g (5 comprimés)
> 15 ans	50 à 60 kg	500 mg (1 comprimé)	3 g (6 comprimés)
	> 60 kg	500 à 1 000 mg	3 g*

*La dose quotidienne maximale peut être augmentée à 4 g de paracétamol chez les patients pesant > 60 kg uniquement sur avis médical.

Une dose peut être répétée si nécessaire, avec un intervalle d'au moins 4 à 6 heures.

Insuffisance rénale

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale car une réduction de la dose et/ou un allongement de l'intervalle entre les doses sont nécessaires (voir rubrique 4.4). La dose unique maximale ne doit pas dépasser 500 mg.

- Un intervalle entre les doses de 6 heures est recommandé lorsque le débit de filtration glomérulaire est compris entre 50 et 10 mL/min.
- Un intervalle entre les doses de 8 heures est recommandé lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 10 mL/min.

Insuffisance hépatique

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou un syndrome de Gilbert car la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les doses prolongé (voir rubrique 4.4). Chez ces patients, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg/kg (2 g/jour maximum). L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

L'expérience a montré qu'une posologie normale de paracétamol chez l'adulte est généralement appropriée. Toutefois, chez les sujets âgés fragiles ou immobiles ou chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale ou hépatique, une réduction de la dose ou de la fréquence d'administration peut être appropriée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés de ne pas utiliser simultanément d'autres médicaments contenant du paracétamol.

Des cas d'hépatotoxicité induite par le paracétamol, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients prenant du paracétamol à des doses comprises dans l'intervalle thérapeutique. Ces cas ont été rapportés chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'hépatotoxicité, y compris un faible poids corporel (< 50 kg), une insuffisance rénale ou hépatique, un alcoolisme chronique, la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques ainsi qu'en situation de malnutrition aiguë ou chronique (faibles réserves de glutathion hépatique).

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, une anémie hémolytique, un déficit en glutathion, une malnutrition chronique, un alcoolisme chronique, une déshydratation, chez les personnes âgées ainsi que chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et/ou une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique et chez ceux qui reçoivent de fortes doses de paracétamol sur une période prolongée. Le risque d'effets hépatotoxiques graves augmente de manière significative avec l'augmentation de la dose et de la durée du traitement. Une maladie hépatique sous-jacente augmente le risque d'atteinte hépatique liée au paracétamol. Le risque de surdosage est plus élevé chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique.

La consommation d'alcool doit être évitée au cours du traitement. La consommation chronique d'alcool augmente de manière significative le risque d'hépatotoxicité du paracétamol.

La mesure du temps de prothrombine est nécessaire en cas de traitement concomitant avec des anticoagulants oraux et la prise quotidienne régulière prolongée de paracétamol.

Le risque d'insuffisance rénale ne peut être exclu lors du traitement au long cours.

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), et chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoprolinurie urinaire, est recommandée.

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

Le taux d'absorption du paracétamol peut être augmenté par le métoclopramide ou la dompéridone. Il n'est toutefois pas nécessaire d'éviter leur utilisation concomitante.

La cholestyramine réduit l'absorption du paracétamol. Le paracétamol doit être administré au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la cholestyramine.

La co-administration prolongée avec l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS peut entraîner une atteinte rénale.

L'effet anticoagulant de la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques peut être augmenté, de même que le risque de saignement, en cas de prise quotidienne régulière prolongée de paracétamol. Une utilisation occasionnelle n'a pas d'effet significatif.

Les substances hépatotoxiques peuvent augmenter l'accumulation potentielle et le surdosage de paracétamol.

Le paracétamol peut affecter la pharmacocinétique du chloramphénicol. Le dosage des taux plasmatiques de chloramphénicol est donc recommandé en cas de traitement concomitant par le chloramphénicol injectable.

Le probénécide réduit de près de 50 % la clairance du paracétamol. La dose de paracétamol peut ainsi être réduite de moitié en cas de traitement concomitant.

Les inducteurs des enzymes microsomiales (par exemple, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis) diminuent la biodisponibilité du paracétamol par une augmentation de la glucuronidation et augmentent le risque de toxicité hépatique. Ces associations doivent être évitées.

L'utilisation concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner une augmentation du risque de neutropénie.

L'utilisation concomitante de paracétamol et d'isoniazide peut entraîner une augmentation du risque d'hépatotoxicité.

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).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données chez la femme enceinte n'a pas mis en évidence d'effet malformatif ou de toxicité fœtale/néonatale. Les études épidémiologiques sur le neurodéveloppement chez les enfants exposés au paracétamol in utero montrent des résultats peu concluants. Si nécessaire sur le plan clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, mais il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus faible possible.

Allaitement

Le paracétamol passe dans le lait maternel, mais il ne devrait pas avoir d'effet négatif sur l'enfant aux doses thérapeutiques. Il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement en cas de traitement de courte durée aux doses recommandées de ce médicament.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible.

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

PARACETAMOL ZENTIVA LAB n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'administration de paracétamol peut entraîner les effets indésirables suivants (classés en groupes selon la terminologie MedDRA avec indication de la fréquence de survenue, 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).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombopénie

Affections du système immunitaire	Rare	Réaction d'hypersensibilité cutanée, y compris rash et angio?dème
	Très rare	Anaphylaxie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Bronchospasme*
Affections hépatobiliaires	Très rare	Anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Cas de réactions cutanées graves telles que nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulose exanthématique aiguë généralisée.

*Chez les patients sensibles à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS.

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

En cas de surdosage de paracétamol, une prise en charge médicale immédiate est nécessaire, même en l'absence de symptômes.

Symptômes

Le surdosage de paracétamol même à des doses relativement faibles peut entraîner une atteinte sévère du foie et, parfois, une nécrose tubulaire rénale aiguë.

Des nausées, des vomissements, une léthargie, une anorexie, une pâleur et des sueurs peuvent survenir dans les 24 heures ou bien les patients peuvent être asymptomatiques. Les douleurs abdominales peuvent constituer le premier symptôme d'atteinte hépatique et elles se produisent au cours des 2 premiers jours. Le surdosage de paracétamol peut entraîner une nécrose des cellules hépatiques susceptible d'induire une nécrose complète et irréversible, débouchant sur une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant conduire au coma et au décès. Simultanément, une augmentation des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de lactico-déshydrogénase et de bilirubine est observée ainsi qu'un allongement du temps de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. L'allongement du temps de prothrombine est l'un des indicateurs d'une altération de la fonction hépatique et sa surveillance est donc recommandée. Les complications de l'insuffisance hépatique sont notamment l'œdème cérébral, les saignements, l'hypoglycémie, l'hypotension, les infections et l'insuffisance rénale.

Une atteinte hépatique est probable chez les patients ayant pris des doses de paracétamol supérieures aux doses recommandées. On considère que les quantités excessives du métabolite toxique se lient de manière irréversible au tissu hépatique. Certains patients peuvent présenter un risque accru d'atteinte hépatique due à la toxicité du paracétamol. Les facteurs de risque incluent :

- Patients présentant une maladie hépatique.
- Patients âgés.
- Jeunes enfants.
- Patients recevant un traitement au long cours par la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis ou d'autres médicaments inducteurs des enzymes hépatiques.
- Patients qui consomment régulièrement des quantités excessives d'alcool.
- Patients avec une déplétion en glutathion ; par exemple, troubles de l'alimentation, mucoviscidose, infection par le VIH, sous-alimentation, cachexie.

Une insuffisance rénale aiguë peut se produire en l'absence d'insuffisance hépatique sévère. Les autres manifestations de l'intoxication sont l'atteinte myocardique, les arythmies cardiaques et la pancréatite.

Prise en charge

Une hospitalisation est nécessaire. Une prise de sang doit être effectuée afin de déterminer la concentration plasmatique initiale de paracétamol. Dans le cas d'un surdosage aigu unique, la concentration plasmatique de paracétamol doit être mesurée 4 heures après l'ingestion. L'induction de vomissements, un lavage gastrique, notamment si le paracétamol a été ingéré moins de 4 heures auparavant, puis l'administration de méthionine (2,5 g par voie orale) doivent être effectués ; en outre, des mesures de soutien sont appropriées. L'administration de charbon activé pour réduire l'absorption gastro-intestinale est controversée. L'antidote spécifique N-acétylcystéine doit être administré le plus tôt possible, dans les 8 à 15 heures suivant l'intoxication, mais des effets bénéfiques ont également été observés en cas d'administration plus tardive d'acétylcystéine. L'acétylcystéine doit être administrée conformément aux recommandations thérapeutiques nationales, elle est généralement administrée aux adultes, aux adolescents et aux enfants par voie IV dans du glucose à 5 %, la dose initiale doit être de 150 mg/kg de poids corporel administrés sur une période de 15 minutes ; ensuite, une dose de 50 mg/kg en perfusion de glucose à 5 % est administrée sur une période de 4 heures, puis 100 mg/kg jusqu'à la 16^e heure, soit la 20^e heure suivant le début du traitement. L'acétylcystéine peut également être administrée par voie orale dans les 10 heures suivant l'ingestion d'une dose toxique de paracétamol, à une dose comprise entre 70 et 140 mg/kg 3 fois par jour. Une hémodialyse ou une hémoperfusion est mise en place dans les cas d'intoxication très sévère. Un traitement symptomatique doit être mis en œuvre.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, anilides, code ATC : N02BE01.

Le paracétamol est un analgésique antipyrétique sans effet anti-inflammatoire. Le mécanisme d'action est probablement similaire à celui de l'acide acétylsalicylique et il dépend de l'inhibition des prostaglandines dans le système nerveux central.

L'effet analgésique du paracétamol après une dose unique de 0,5 à 1 g dure 3 à 6 heures, l'effet antipyrétique dure 3 à 4 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le paracétamol est rapidement et presque complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes après l'administration orale.

Distribution

Le paracétamol est distribué de manière relativement homogène dans l'ensemble des liquides corporels. La liaison aux protéines plasmatiques est variable ; 20 à 30 % peuvent se lier en cas d'intoxication aiguë. Le paracétamol traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination

L'excrétion est presque exclusivement rénale, sous forme de métabolites conjugués. Environ 5 % du paracétamol est excrété sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est de 1 à 4 heures après des doses thérapeutiques. Dans l'insuffisance hépatique sévère, elle est prolongée jusqu'à 5 heures. Dans l'insuffisance rénale, la demi-vie n'est pas prolongée, mais compte tenu du ralentissement de l'excrétion rénale, une réduction de la dose de paracétamol est nécessaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude conventionnelle utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité du paracétamol sur la reproduction et le développement n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, talc (E553), acide stéarique (E570), povidone (E1201).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en (PVC/Aluminium).

Boîte de 10, 12, 16, 20, 24, 30, 50, 100, 120 ou 300 comprimés.

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 MARCHÉ

ZENTIVA FRANCE
35 RUE DU VAL DE MARNE
75013 PARIS

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

- 34009 302 485 9 1 : 16 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 883 0 1 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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.