

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paracetamol Sandoz 1 g comprimés effervescents

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé effervescent contient 1 g de paracétamol.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé effervescent contient 20 mg d'aspartam - 468,6 mg de sodium – 5,6 mcg d'alcool benzylique – 13,86 mg de saccharose et 0,98 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés effervescents.

Comprimés blancs, ronds avec des taches jaunes, lisses, avec une barre de cassure sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou de la fièvre.

4.2 Posologie et mode d'administration

La durée du traitement doit être la plus courte possible et limitée à la période de présence des symptômes.

Posologie

Enfants et adolescents à partir de 12 ans (poids corporel < 50 kg)

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

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

Adolescents et adultes (poids corporel > 50 kg)

La dose habituelle est de 500 mg à 1 g de paracétamol par prise, à répéter si nécessaire respectivement toutes les 4 ou 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleurs plus intenses ou de fièvre, la dose journalière peut être augmentée à 4 g par jour.

L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales sont d'1 g par prise et de 4 g par jour.

En cas de douleurs liées à l'arthrose (gonarthrose, coxarthrose), la posologie de 4 g de paracétamol (4 x 1 comprimé effervescent) par jour peut être utilisée en première intention, en respectant un intervalle de 4 heures entre les prises.

La dose quotidienne efficace ne doit pas dépasser 60 mg/kg de poids corporel/jour (jusqu'à 2 g/jour) dans les situations suivantes :

- Adultes pesant moins de 50 kg
- Insuffisance hépatique légère à modérée
- Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique)
- Alcoolisme chronique
- Déshydratation
- Malnutrition chronique

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale modérée à grave, 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

Personnes âgées

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. On doit toutefois tenir compte du fait qu'une insuffisance rénale et/ou hépatique est plus fréquente chez les personnes âgées.

Patients pédiatriques

Enfants de 12 à 18 ans : voir ci-dessus

Enfants de moins de 12 ans : d'autres formes/concentrations pharmaceutiques plus appropriées doivent être utilisées.

Mode d'administration

Les comprimés effervescents sont sécables en 2 parties de 500 mg de paracétamol.

Faire dissoudre le ½ comprimé ou le comprimé en entier dans un demi-verre d'eau en agitant légèrement à l'aide d'une cuillère.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut être nocive.
- La dose maximale ne doit en aucun cas être dépassée. Pour éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément.
- Prendre en une fois plusieurs doses journalières peut endommager gravement le foie ; une perte de connaissance ne surviendra pas toujours. Il est toutefois nécessaire de consulter immédiatement un médecin, en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9).
- La prudence est de mise en présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, consommation chronique d'alcool et adultes très maigres (<50 kg). Dans ces cas, la posologie doit être adaptée (voir rubrique 4.2).
- Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (réserves basses de glutathion hépatique) sont également

des facteurs de risque de survenue d'une hépatotoxicité et peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. Chez ces patients, la dose journalière maximale ne doit absolument pas être dépassée.

- La prudence est recommandée si le paracétamol est administré en concomitance avec la flucloxacilline, en raison d'un risque accru d'acidose métabolique avec trou anionique accru (HAGMA), en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une septicémie, une malnutrition et d'autres sources de carence en glutathion (par exemple alcoolisme chronique), ainsi que chez les patients prenant des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, y compris la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée. Si le traitement par flucloxacilline est poursuivi après l'arrêt de l'administration de paracétamol, il est recommandé de s'assurer qu'aucun signe d'HAGMA n'est présent car il existe une possibilité que le tableau clinique d'HAGMA persiste avec l'utilisation de flucloxacilline (voir rubrique 4.5).
- Chez les enfants et les adolescents traités avec 60 mg/kg de paracétamol par jour, l'association avec un autre antipyrétique n'est pas justifiée, sauf en cas d'inefficacité.
- La prudence est de mise en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique.
- Le médicament ne doit être utilisé qu'avec prudence (c'est-à-dire avec ajustement de la dose) et sous surveillance médicale chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire, des taux de glutathion réduits, comme chez les patients atteints de diabète sucré, du VIH, du syndrome de Down, de tumeurs, de sepsis (car l'utilisation de paracétamol peut augmenter le risque d'acidose métabolique)
- En cas de forte fièvre ou de signes d'infection après plus de 3 jours de traitement ou si la douleur persiste après plus de 5 jours de traitement, il convient de conseiller au patient de contacter un médecin (voir rubrique 4.2).
- De manière générale, la prise habituelle d'analgésiques, surtout en cas d'association de plusieurs analgésiques, peut entraîner des lésions rénales permanentes avec un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).
- Après une utilisation prolongée d'analgésiques à fortes doses, l'arrêt immédiat peut entraîner des maux de tête et de la fatigue, des myalgies, de la nervosité et des symptômes végétatifs. Les symptômes de sevrage disparaissent en quelques jours. D'ici là, les analgésiques ne doivent pas être utilisés ou réadministrés sans avis médical.
- Des précautions doivent être prises chez les patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique, car un léger bronchospasme a été rapporté comme réaction croisée suite à l'utilisation de paracétamol.
- Après une utilisation prolongée (> 3 mois) d'analgésiques pris quotidiennement ou plus souvent, des maux de tête peuvent apparaître ou s'aggraver. Les maux de tête provoqués par une utilisation excessive d'analgésiques (céphalées dépendant d'une substance) ne doivent pas être traités en augmentant la dose, mais en arrêtant l'utilisation d'analgésiques en consultation avec un médecin.

Aspartam

Paracetamol Sandoz contient de l'aspartam, une source de phénylalanine. Cela peut être dommageable pour les personnes souffrant de phénylcétonurie (voir rubrique 4.3).

Sodium

Ce médicament contient 468,6 mg de sodium par comprimé effervescent, ce qui équivaut à 23,43% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

La dose maximale quotidienne de ce médicament équivaut à 92,72% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de sodium.

Paracetamol Sandoz est considéré comme riche en sodium. Cela devrait être particulièrement pris en compte pour ceux qui suivent un régime pauvre en sel.

Sorbitol

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.

Saccharose

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.

Alcool benzylique

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

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

Le paracétamol est largement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, c'est pourquoi une administration concomitante de puissants inducteurs enzymatiques (rifampicine, certains anticonvulsifs etc.) peut conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas de doses élevées de paracétamol.

- Cholestyramine et charbon actif : La cholestyramine et le charbon actif peuvent réduire l'absorption du paracétamol. Si une administration concomitante de paracétamol et de cholestyramine ou de charbon actif est indispensable, le paracétamol doit être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de cholestyramine ou de charbon actif.
- Inducteurs enzymatiques et alcool : Le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas de prise d'inducteurs enzymatiques tels que barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, primidone, isoniazide, rifampicine, et de consommation d'alcool. Chez ces patients, la dose journalière maximale ne doit absolument pas être dépassée (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).
- Probénécide : Le probénécide peut diminuer environ de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison du paracétamol 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. Lorsqu'une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les taux de globules blancs et la fonction hépatique doivent être surveillés, en particulier chez les patients souffrant de malnutrition.
- Antagonistes de la vitamine K : L'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K (par exemple la warfarine et d'autres coumarines) peut être augmenté, notamment en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol, avec un risque accru de saignement. Dans ce cas, une vérification régulière de l'International Normalized Ratio (INR) est recommandée. L'utilisation occasionnelle de paracétamol n'a pas d'effet significatif.
- Lamotrigine : Diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une réduction possible de l'effet thérapeutique, due à l'induction possible du métabolisme dans le foie.
- Métoclopramide et dompéridone : Augmentent la vitesse de résorption du paracétamol dans l'intestin grêle en conséquence de la vidange gastrique accélérée.
- Interférence avec les tests de diagnostic : L'administration de paracétamol peut interférer sur la mesure du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique et la mesure du taux de glycémie par la méthode au glucose oxydase-péroxydase.

- AINS : En général, il y a lieu de ne pas associer le paracétamol avec des AINS en raison des risques accrus d'effets indésirables rénaux.
- Contraceptifs hormonaux/oestrogènes: réduction des taux plasmatiques du paracétamol avec inhibition possible de l'effet, suite à une induction du métabolisme.
- Chloramphénicol : La demi-vie du chloramphénicol peut être prolongée de 2 à 3 heures jusqu'à 18 à 24 heures en cas d'administration concomitante de paracétamol avec pour conséquence une possible potentialisation de la toxicité du chloramphénicol, par inhibition du métabolisme hépatique.
- 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).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données sur les femmes enceintes (plus de 1000 grossesses exposées) n'indiquent aucune malformation ou 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 Paracetamol Sandoz, aucun effet n'est attendu chez les enfants allaités. Paracetamol Sandoz peut être utilisé pendant la période d'allaitement.

Fertilité

On ne dispose pas de données cliniques adéquates sur la fertilité masculine ou féminine.

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 et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont indiqués par classe d'organe et selon leur fréquence de survenue.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets secondaires en fonction de la fréquence :

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).

Classes de système/ d'organe	rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	nécrose myocardiale		
Affections vasculaires	hypotension		
Affections hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, hémolytique anémie, agranulocytose	anémie
Affections du système immunitaire	réactions allergiques	réactions allergiques qui nécessitent l'arrêt du traitement	choc anaphylactique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		bronchospasme chez les patients sensibles à l'aspirine et aux autres AINS (asthme induit par les analgésiques)	
Affections du système nerveux	maux de tête		
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, constipation, saignements, pancréatite		
Affections hépatobiliaires	perturbation de la fonction hépatique, déficience du foie, nécrose hépatique, ictère	hépatotoxicité (les signes biologiques d'hépatotoxicité peuvent être potentialisés par l'alcool et par les inducteurs microsomaux hépatiques)	hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, éruption cutanée, transpiration accrue, angio-oedème (oedème de Quincke), urticaire, érythème, hypotonie	De très rares cas de réactions cutanées graves (dont le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP)) ont été rapportés.	
Affections du rein et des voies urinaires		pyurie stérile (urine trouble), insuffisance rénale	néphropathies (néphrite interstitielle, nécrose tubulaire) après usage prolongé de hautes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	vertiges, malaise		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	surdosage et intoxication		

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 l'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

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il existe un risque de toxicité hépatique grave, notamment chez les personnes âgées, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, de consommation chronique d'alcool, de sous-alimentation chronique, en cas d'utilisation de médicaments inducteurs enzymatiques et chez les adultes très maigres (<50 kg).

Le danger de surdosage est aussi accru chez les patients soumis à un traitement de longue durée par la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis et d'autres médicaments qui modifient les enzymes hépatiques.

Souvent, la toxicité hépatique ne survient que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, un médecin doit être consulté immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes.

La toxicité hépatique du paracétamol en cas de surdosage peut s'expliquer par la formation de quantités accrues du métabolite réactif qui, ne pouvant être détoxifié, provoque des nécroses.

Symptômes

Au début de l'intoxication, les symptômes sont habituellement banals. Dans les premières heures suivant l'ingestion du produit le malade se plaint de nausées, vomissements, anorexie, pâleur et de douleurs abdominales.

A la fin des 24 premières heures, selon la quantité du produit ingéré, les symptômes soit disparaissent totalement, soit s'accroissent et sont alors consécutifs aux lésions hépatiques débutantes. A ce niveau, les tests biologiques sont perturbés.

L'atteinte hépatique se manifeste généralement vers le 2^e ou 4^e jour; au-delà du 4^e jour, c'est l'insuffisance hépatique aiguë (ictère, encéphalopathie...).

Un surdosage important (à partir de 10 g chez les adultes et 150 mg/kg chez les enfants) cause une grave toxicité hépatique, avec cytolyse hépatique, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, pouvant conduire au coma et à la mort. Simultanément, on observe des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine, en combinaison avec une prolongation du temps de prothrombine (12 à 48 heures après l'administration).

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

Procédure d'urgence

- hospitalisation immédiate
- prélèvement d'un échantillon sanguin pour contrôler la concentration plasmatique initiale de paracétamol
- administration de l'antidote N-acétylcystéine, par voie intraveineuse ou voie orale, si possible dans les 8 heures après l'ingestion
- administration de charbon actif, dans un délai d'une heure après l'ingestion
- traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique et antipyrétique, code ATC : N02BE01

Paracetamol Sandoz a pour principe actif le paracétamol.

Le paracétamol possède des propriétés antipyrétiques et analgésiques vis-à-vis des douleurs d'intensité moyenne. Il est sans action sur les douleurs de type spasmodique et n'entraîne aucun effet sédatif ni psychodysléptique. Son pouvoir antipyrétique est très important.

L'activité analgésique du paracétamol serait due à une inhibition centrale de la synthèse des prostaglandines ou d'autres médiateurs de la douleur.

Son action antipyrétique s'expliquerait par une inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du centre thermorégulateur hypothalamique, engendrant ainsi une vasodilatation périphérique et une déperdition cutanée de chaleur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La résorption du paracétamol à partir du tractus gastro-intestinal est rapide et quasi totale grâce à la présentation des comprimés sous forme effervescente, tamponnée, soluble dans l'eau. Sa demi-vie plasmatique oscille entre 2 et 2,5 heures ; elle ne varie pas en cas d'insuffisance rénale mais peut être diminuée chez les enfants ou augmentée en cas de surdosage, d'atteinte hépatique et chez les personnes âgées.

Distribution

La liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est faible (10 – 20 %) mais peut atteindre des taux modérés aux doses élevées ou toxiques.

Biotransformation

Approximativement 90 à 95% de la dose ingérée sont métabolisés au niveau du foie, sous l'influence de deux voies métaboliques.

La voie principale consiste en une conjugaison directe à un sulfate ou l'acide glucuronique avec formation de dérivés sulfo- et glucurono-conjugués. Une faible fraction (moins de 4 %) du paracétamol est d'autre part transformée par l'intermédiaire du cytochrome P-450 en un métabolite hautement réactif. Aux doses thérapeutiques, ce dernier est rapidement détoxifié par conjugaison au glutathion.

Elimination

Les dérivés conjugués sont ensuite excrétés dans les urines. 3% de la dose sont excrétés sous forme inchangée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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
Carbonate de sodium anhydre
Aspartam (E951)
Saccharine de sodium
Povidone K30
Laurylsulfate de sodium
Mannitol
Siméthicone
Stéarate de magnésium
Arôme d'orange (contient de l'alcool benzylique, du saccharose et du sorbitol, entre autres)
Maltodextrine
Povidone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour ce médicament il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Paracetamol Sandoz 1 g comprimés effervescents sont emballés dans des tubes en polypropylène fermés par un bouchon déshydratant en polyéthylène ou dans une bande d'aluminium laminé.

Conditionnements : 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56 ou 60 comprimés effervescents.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE371716 (tubes en polypropylène)
BE371707 (bande d'aluminium laminé).

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

Date de première autorisation : 17 juin 2010
Date de dernier renouvellement : 24 avril 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation du texte : 02/2024