



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 DECEMBRE 2020

paracétamol
PARACETAMOL SANDOZ 500 mg, comprimé effervescent

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialité **PARACETAMOL SANDOZ 500 mg, comprimé effervescent** et d'un changement de dénomination.

Ancien libellé	Nouveau libellé
PARACETAMOL GNR 500 mg, comprimé effervescent	PARACETAMOL SANDOZ 500 mg, comprimé effervescent

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les modifications de RCP approuvées par l'ANSM en 2018 concernent les rubriques suivantes :

- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : les posologies à suivre par tranche de poids, en cas d'insuffisance hépatique et du sujet âgé.
- « 4.3. Contre-indications »
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde et précautions d'emploi
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout d'associations à prendre en compte
- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement »
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout d'effets indésirables hépatobiliaires, hématologiques et lymphatiques, du système immunitaire et de la peau et des tissus sous-cutanés
- « 4.9. Surdosage » : précision des risques en cas de surdosage
- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : précision du mécanisme d'action
- « 5.2. Propriétés pharmacocinétiques » : précision des propriétés pharmacocinétiques
- « 5.3 Données de sécurité préclinique »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 19 avril 2017).

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 2 décembre 2020
Présentation concernée	<u>PARACETAMOL SANDOZ 500 mg, comprimé effervescent</u> tube(s) polypropylène de 16 comprimé(s) (CIP : 34009 268 861 5 8)
Demandeur	SANDOZ
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 06/08/2003 Date des rectificatifs faisant l'objet du présent avis : 20/07/2018
Code ATC	N02BE01

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE PARACETAMOL SANDOZ

Tableau comparatif des RCP	
Les sections surlignées en jaune sont ajoutées Les sections barrées en bleu sont supprimées	
RCP (10/2017)	RCP en vigueur
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT PARACETAMOL GNR 500 mg, comprimé effervescent sécable. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Paracétamol 500 mg Pour un comprimé effervescent sécable. Excipients : sorbitol (E420), sodium. Un comprimé contient 209.6 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 4. DONNEES CLINIQUES [...] 4.2. Posologie et mode d'administration [...] Posologie PARACETAMOL GNR 500 mg, comprimé effervescent Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et l'ENFANT à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans). Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT PARACETAMOL SANDOZ 500 mg, comprimé effervescent sécable. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Paracétamol 500 mg Pour un comprimé effervescent sécable. Excipients à effet notoire : sorbitol (E420), sodium. Un comprimé contient 209.6 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 4. DONNEES CLINIQUES [...] 4.2. Posologie et mode d'administration [...] Posologie PARACETAMOL SANDOZ 500 mg, comprimé effervescent Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et l'ENFANT à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans). Les doses recommandées sont de 10 à 15 mg/kg et la dose quotidienne de 60 mg/kg/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. Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

Pour les enfants ayant un poids de **27 à 40 kg** (environ 8 à **12** ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.

Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ **12 à 15** ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **4** heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) :

La posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de **4** heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 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.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

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'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins **4** heures, chez l'adulte, elles doivent être espacées de **4** heures minimum.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés.

Pour les enfants ayant un poids de **27 à 32 kg** (environ 8 à **11** ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 3 comprimés par jour**.

Pour les enfants ayant un poids de **33 à 43 kg** (environ 11 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **6** heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.

Pour les enfants ayant un poids de **43 à 50 kg** (environ **13 à 15** ans), la posologie est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de **6** heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) :

La posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg 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 6 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 **8 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'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, d'au moins **6** heures, chez l'adulte, 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 sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés.

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 au ~~paracétamol ou aux autres constituants.~~
- Insuffisance hépatocellulaire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

~~Pour éviter un risque de surdosage :~~

~~Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments~~

~~Respecter les doses maximales recommandées~~

Doses maximales recommandées:

- chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique 4.9),
- chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique 4.9),
- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).

Sujet âgé

Il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la dose chez le sujet âgé. Toutefois, les sujets âgés sont plus susceptibles de présenter une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubriques ci-dessus).

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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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'enfant de moins de 43 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour (voir rubrique 4.9),
- chez l'enfant de 43 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique 4.9),
- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 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

<u>Précautions d'emploi</u> [...] 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Anticoagulants oraux	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 10 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 déhydrogénase. La consommation d'alcool pendant le traitement par le paracétamol est à éviter en raison du risque d'atteinte hépatique (voir rubrique 4.5). <u>Précautions d'emploi</u> Le paracétamol doit être administré avec prudence en cas d'alcoolisme chronique. 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 les médicaments contenant du paracétamol ne doivent être utilisés sans avis médical ou dentaire 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 entraîner 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. [...] 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Anticoagulants oraux
--	--

Contrôle régulier de l'INR.

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

L'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres coumarines peut être augmenté par l'utilisation régulière et prolongée de paracétamol entraînant un risque d'hémorragie 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 microsomaux, 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).

+ 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

Le 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 le zidovudine peut entraîner une neutropénie et augmenter le risque d'atteinte hépatique.

Interactions avec les examens paracliniques

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. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. (voir rubrique 5.3).

En clinique, ~~les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol à la posologie recommandée.~~

En conséquence, le paracétamol, ~~dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse après évaluation du rapport bénéfice risque.~~

Allaitement

A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament ~~est possible pendant l'allaitement.~~

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

~~Sans objet.~~

4.8. Effets indésirables

~~Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif du traitement.~~

~~De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.~~

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

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol (voir rubrique 5.3).

En clinique, une grande quantité de données sur les femmes enceintes n'indiquent ni effet malformatif ni toxicité fœtale ou néonatale.

En conséquence, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse si cela est nécessaire cliniquement. Cependant, il devra être utilisé à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte possible et à une fréquence la plus faible 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

Les effets du paracétamol sur la fertilité n'ont pas été spécifiquement étudiés. Des études précliniques n'ont pas indiqué un risque particulier sur la fertilité à des doses pertinentes en pratique clinique.

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une

Affections hématologiques et du système lymphatique

- *Très rare* : thrombopénie, agranulocytose, leucopénie, neutropénie, pancytopénie.

Affections du système immunitaire

- *Rare* : Hypersensibilité, œdème de Quincke,
- *Fréquence indéterminée* : Choc anaphylactique, syndrome de Stevens Jonhson, syndrome de Lyell.

La survenue de ces réactions nécessite l'arrêt du traitement.

Affections hépatobiliaires

- *Rare* : Elévation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- *Rare* : Rash, prurit, érythème, urticaire.
- *Très rare* : Cas de réactions cutanées sévères.

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 et de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.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, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une

cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

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.

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.
- ~~Traitement symptomatique.~~

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, Code ATC: N02BE01.

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

cytolysé 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.

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.

Une étude clinique des comprimés effervescent de paracétamol dosés à 500 mg a permis d'observer chez 50 % des patients l'obtention d'une analgésie en 20 minutes, soit plus rapidement qu'avec une forme sèche.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 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. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. 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), 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 mercapturique. En revanche, lors d'intoxications massives, les quantités de ces métabolites toxiques sont augmentées.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (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.

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.

Une étude clinique des comprimés effervescent de paracétamol dosés à 500 mg a permis d'observer chez 50 % des patients l'obtention d'une analgésie en 20 minutes, soit plus rapidement qu'avec une forme sèche.

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 glycoconjugaison (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.

Élimination

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 glycoconjuguée (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.

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

~~Sans objet.~~

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

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme aux doses thérapeutiques.

Par contre, le surdosage peut entraîner une hépatotoxicité grave.