1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg, comprimé

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.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et de la fièvre.
Adulte et enfant à partir de 27 kg (environ 8 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Utiliser la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible. Utiliser la dose de 1000 mg en cas de douleurs et/ou fièvre non soulagées par une dose de 500 mg de paracétamol.

Posologie recommandée : environ 60 mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises sans dépasser les doses maximales indiquées dans le tableau ci-dessous. Chez l'enfant, la posologie, devra être ajustée en fonction du poids.

Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

Poids (âge approximatif)	**Dose maximale** par administration	**Intervalle** d'administration	**Dose journalière maximale**
Enfant 27 kg ? 40 kg (environ 8 à 12 ans)	500 mg (1 comprimé)	6 heures minimum	2000 mg par jour soit 2 g (4 comprimés)
Enfant 41 kg ? 49 kg (environ 13 à 15 ans)	500 mg (1 comprimé)	4 heures minimum	3000 mg par jour soit 3 g (6 comprimé)
Adulte et enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans)	500 mg à 1000 mg soit 500 mg à 1 g (1 à 2 comprimés)	4 heures minimum	3000 mg par jour soit 3 g (6 comprimés)

Attention : Prendre en compte l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription.

Uniquement sur avis médical et en l'absence de facteurs de risques concomitants, la posologie peut être augmentée jusqu'à 4000 mg (4 g) par jour, soit 8 comprimés par jour, chez les patients pesant au moins 50 kg (à partir d'environ 15 ans).

Populations spéciales

La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour ni excéder 3000 mg par jour (3 g/jour) dans les situations suivantes :

- Adultes de moins de 50 kg,
- En cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie),
- Déshydratation.

Insuffisance hépatique (légère à modérée), alcoolisme chronique et syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique)

Il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises. La dose quotidienne de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour (2 g/jour).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale et sauf avis médical, il est recommandé de réduire la dose journalière maximale et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau ci-dessous.

Adultes :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
10-50 mL/min	6 heures minimum	3000 mg/j (3 g/jour)
<10 mL/min	8 heures minimum	2000 mg/j (2 g/jour)

Personnes âgées

L'expérience clinique indique que la posologie recommandée chez les adultes est généralement adéquate. Toutefois, il convient de tenir compte des facteurs de risques concomitants, dont certains surviennent plus souvent chez les sujets âgés, et qui nécessitent une adaptation de la posologie.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

Durée de traitement

Une utilisation fréquente ou prolongée sans surveillance médicale est déconseillée.

Si les symptômes persistent au-delà de 5 jours en cas de douleur ou de 3 jours en cas de fièvre, si les symptômes s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, le traitement doit être réévalué.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au paracétamol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre d'autres médicaments contenant du paracétamol. La prise de plusieurs doses en une administration peut gravement endommager le foie ; le cas échéant, le patient doit immédiatement appeler un médecin.

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.

En cas d'hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Précautions d'emploi

Le paracétamol doit être administré avec précaution dans les situations suivantes (voir rubrique 4.2) :

- Adulte de poids inférieur à 50 kg
- Insuffisance hépatique légère à modérée
- Alcoolisme chronique et sevrage récent
- Insuffisance rénale
- Syndrome de Gilbert
- Traitement concomitant avec des médicaments affectant la fonction hépatique (ex : médicaments potentiellement hépatotoxiques ou médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate, rifampicine)
- Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique)
- Déshydratation
- En cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie)
- Personnes âgées

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

En cas de prise au long cours, de fortes doses, ou d'utilisation incorrecte d'analgésiques chez des patients atteints de céphalées chroniques, des céphalées peuvent apparaître ou s'aggraver ; elles ne doivent pas être traitées par des doses plus élevées de ce médicament. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue sur avis médical.

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 de sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, 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 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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K (AVK)

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ Flucloxacilline

Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

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 due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

Interaction avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode de la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentration 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 f?totoxique du paracétamol.

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité f?tale/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, le paracétamol est éliminé en petites quantités dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Fertilité

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

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

Le paracétamol 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 classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante :

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)
- Très rare (< 1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie

Affections du système immunitaire

Rares : réactions d'hypersensibilité.

- Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique (incluant l'hypotension), choc anaphylactique, angioedème (?dème de Quincke).

Leur survenue impose l'arrêt immédiat et définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquence indéterminée : bronchospasme (des cas de bronchospasme ont été identifiés avec le paracétamol, majoritairement chez des patients asthmatiques sensibles à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) : Acidose métabolique à trou anionique élevé.

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.

Affections gastro-intestinales

- Fréquence indéterminée : diarrhées, douleurs abdominales.

Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : enzymes hépatiques augmentées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Rares : érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt immédiat et définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

- Rare : purpura. La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le médicament pourra être réintroduit uniquement sur avis médical.

- Très rares : réactions cutanées graves. Leur survenue impose l'arrêt immédiat et définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

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 (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) 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 (voir rubrique 4.2), jeûne, amaigrissement récent, cholémie familiale (syndrome de Gilbert), ainsi que les patients recevant des médicaments inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

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

Un surdosage peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entrainer une insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une greffe hépatique, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été observés dans un contexte de surdosage au paracétamol.

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. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite aiguë, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence

- Arrêt du traitement.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier, pour des soins médicaux d'urgence, malgré l'absence de symptômes précoces significatifs.

- Evacuation rapide du produit ingéré, par aspiration et lavage gastrique de préférence dans les 4 heures qui suivent l'ingestion.

- Prélèvement sanguin pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. La concentration plasmatique du paracétamol doit être mesurée au minimum 4 heures après l'ingestion (un dosage réalisé plus tôt n'est pas fiable)

- 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. Bien que moins efficace, un effet protecteur de l'antidote peut être obtenu jusqu'à 48 heures post- ingestion. Dans ce cas l'antidote doit être administré plus longtemps.

- Traitement symptomatique.

- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

- La prise d'autres mesures dépendra de la gravité, de la nature et de l'évolution des symptômes cliniques de l'intoxication au paracétamol et devra suivre les protocoles standards de soins intensifs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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 l'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.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, 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. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

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

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Insuffisance hépatique : le métabolisme du paracétamol est altéré chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique, comme le montrent l'augmentation des concentrations plasmatiques de paracétamol et une demi-vie d'élimination plus longue (voir rubrique 4.2).

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Povidone K30, talc, carboxyméthylamidon, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
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 MARCHE

ZENTIVA FRANCE
35 RUE DU VAL DE MARNE
75013 PARIS

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

- 34009 361 779 3 2 : 8 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 361 736 2 0 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- 34009 361 737 9 8 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 361 738 5 9 : 16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 564 795 3 5 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 564 787 0 5 : 100 comprimés sous plaquettes (Papier/Aluminium/Polyéthylène).

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.