

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paracetamol Teva 40 mg/ml suspension buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 40 mg de paracétamol.

La seringue graduée entièrement remplie (5 ml) contient 200 mg de paracétamol.

Excipients à effet notoire:

Contient 0,68 mg/ml de parahydroxybenzoate de méthyle (E218), 0,12 mg/ml de parahydroxybenzoate de propyle (E216) et 500 mg/ml de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Liquide visqueux blanc à presque blanc avec un aspect homogène et un arôme d'orange. Le pH est compris entre 5-6.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur légère à modérée (par exemple maux de tête, odontalgie et dysménorrhée) et/ou de la fièvre.

Paracetamol Teva est utilisé pour traiter la douleur légère à modérée et /ou la fièvre chez les nourrissons (âgés de plus de 3 mois), les enfants, les adolescents et les adultes (y compris les personnes âgées).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Paracetamol Teva est utilisé pour traiter la douleur légère à modérée et /ou la fièvre chez les nourrissons (âgés de plus de 3 mois), les enfants, les adolescents et les adultes (y compris les personnes âgées). Chez les enfants de moins de 3 ans le paracétamol doit être utilisé seulement sur recommandation du médecin.

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir la dose en ml de suspension buvable appropriée. 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.**

**Par exemple, pour administrer 15 mg/kg toutes les 6 heures, les instructions sont les suivantes:**

Poids corporel	Dose de paracétamol par dose unique (toutes les 6 heures)	Volume de Paracetamol Teva par dose unique (toutes les 6 heures)	Dose maximale par 24 heures	
			mg de paracétamol	volume de Paracetamol Teva
Jusqu'à 7 kg	Jusqu'à 100 mg	Jusqu'à 2.5 ml	400 mg	10 ml
8 à 10 kg	120 à 150 mg	3 à 3,75 ml	600 mg	15 ml
11 à 15 kg	165 à 225 mg	4 à 5,5 ml	900 mg	22.5 ml
16 à 22 kg	240 à 330 mg	6 à 8,25 ml	1320 mg	33 ml
23 à 30 kg	345 à 450 mg	8,5 à 11,25 ml	1800 mg	45 ml
31 à 40 kg	465 à 600 mg	11,5 à 15 ml	2400 mg	60 ml
Plus de 41 kg	615 à 1000 mg	15,25 à 25 ml	3000 mg (jusqu'à 50 kg)	75 ml
			4000 mg (plus de 51 kg)	100 ml

5 ml suspension buvable = 200 mg paracétamol

**Par ailleurs, cette suspension buvable peut être prise comme suit:**

Âge de l'enfant	Quantité	Nombre de prises (en 24 heures)
3 – 6 mois	1.5 ml	4 prises
6 – 24 mois	3 ml	4 prises
2 – 3 ans	4.5 ml	4 prises
4 – 6 ans	6 ml	4 prises
7 – 9 ans	9 ml	4 prises
10 – 12 ans	12,5 ml	4 prises

**Pour suivre les schémas de posologie ci-dessus, un intervalle de dosage d'au moins 6 heures doit être maintenu.**

La dose journalière maximale ne doit pas être dépassée en raison du risque d'atteinte hépatique grave (voir rubrique 4.4 et 4.9).

La bouteille doit être bien agitée avant utilisation.

La quantité exacte de Paracetamol Teva doit être administrée en utilisant la seringue fournie dans la boîte en carton. Après utilisation, rincer la seringue doseuse à la main et plusieurs fois sous l'eau du robinet (en la remplissant avec de l'eau).

En cas de fièvre forte, de signes d'infection secondaire ou de persistance des symptômes

pendant plus de 2 jours, le patient/aide-soignante doit être conseillé(e) de consulter un médecin (voir rubrique 4.4).

Pour les nourrissons pesant moins de 7 kg (6 mois), l'utilisation de suppositoires doit être considéré si disponible, sauf dans le cas où l'administration de cette forme pharmaceutique n'est pas possible pour des raisons cliniques (diarrhée, par exemple).

Pour les enfants pesant plus de 41 kg (plus de 12 ans), les adolescents et les adultes, d'autres formes pharmaceutiques de paracétamol sont disponibles, qui peuvent être considérés comme plus appropriées.

Paracetamol Teva est un médicament prêt à utiliser et peut être pris avec des aliments et des boissons. La prise de nourriture n'a pas montré d'influence sur l'effet du médicament, mais prendre du paracétamol après les repas peut retarder le début de son action.

Insuffisance hépatique sévère:

L'administration de ce médicament à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère doit être réalisée avec précaution.

Insuffisance hépatique légère à modérée :

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, ou avec syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique), la dose quotidienne efficace ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour (jusqu'à un maximum de 2 g/jour).

Insuffisance rénale:

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale et il est recommandé de prolonger l'intervalle entre les doses en cas d'insuffisance rénale sévère. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, l'intervalle minimum entre deux prises doit être de 8 heures.

Patients dialysés: une dose d'entretien doit être administrée après l'hémodialyse, mais pas après la dialyse péritonéale.

Personnes âgées: selon les données pharmacocinétiques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Cependant, il faut considérer que ces patients sont plus prédisposés à des situations d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique.

### **4.3 Contre-indications**

Paracetamol Teva est contre-indiqué :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

*Utilisation prolongée ou fréquente*

L'utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Il convient de recommander aux patients de ne pas prendre simultanément d'autres produits contenant du paracétamol. La prise de plusieurs doses journalières en une seule prise peut provoquer de graves dommages au foie; une perte de conscience ne se manifeste pas en pareil cas. Néanmoins, il convient de demander

immédiatement une assistance médicale. L'utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, est susceptible d'être nocive.

Après un traitement à long terme (>3 mois) avec des analgésiques utilisés tous les deux jours ou plus fréquemment, des maux de tête peuvent se développer ou s'aggraver. Les maux de tête causés par l'abus des analgésiques (MOH – céphalées dues à l'usage excessif de médication) ne doivent pas être traités en augmentant la dose. Dans ces cas, l'utilisation d'analgésiques devra être arrêtée sur le conseil d'un médecin.

L'arrêt brutal après un traitement prolongé à fortes doses ou l'utilisation incorrecte d'analgésiques, peut conduire à des maux de tête, fatigue, douleurs musculaires, nervosité et symptômes réflexes. Ces symptômes de sevrage disparaissent en quelques jours. Jusqu'à ce moment, la prise d'analgésiques doit être interrompue et ne peut être reprise sans avis médical.

#### *Insuffisance hépatique et rénale*

La prudence est recommandée lors de l'administration de paracétamol à des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère, d'insuffisance hépatique légère à modérée (y compris le syndrome de Gilbert), d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh > 9), d'hépatite aiguë, recevant un traitement concomitant par des médicaments affectant la fonction hépatique, souffrant de déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogenase, d'anémie hémolytique, ayant une consommation excessive d'alcool, souffrant de déshydratation ou de malnutrition chronique (voir rubrique 4.2).

Les risques de surdosage sont plus importants chez les personnes souffrant d'une pathologie hépatique alcoolique non cirrhotique. La prudence est de rigueur en cas d'alcoolisme chronique. En ce cas, la dose journalière ne doit pas dépasser les 2 grammes. Ne pas consommer d'alcool au cours du traitement par paracétamol.

Consulter immédiatement un médecin en cas de surdosage, même si le patient se sent bien, en raison du risque de dommages hépatiques irréversibles (voir rubrique 4.9). L'alcool ne doit pas être utilisé pendant le traitement par paracétamol (voir rubrique 4.5).

La prudence est de mise chez les patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique car une légère réaction de bronchospasme associée au paracétamol (réaction croisée) a été signalée.

En cas de forte fièvre, de signes d'infection secondaire ou de persistance des symptômes, le patient doit consulter un médecin.

#### Population pédiatrique

Chez les enfants et adolescents traités par 60 mg/kg par jour de paracétamol, l'association avec un autre antipyrétique ne se justifie pas, sauf en cas d'inefficacité.

#### *Informations importantes concernant certains composants de Paracetamol Teva*

Contient du 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.

Les doses de plus de 10 ml de suspension buvable contiennent plus de 5 g de saccharose par dose. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré. Peut être nocif pour les dents.

Contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216). Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient 2 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par 5 ml. Cela équivaut à 1,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

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

Le paracétamol est largement métabolisé dans le foie, et par conséquent il peut interagir avec d'autres médicaments qui utilisent les mêmes voies métaboliques ou qui sont capables d'inhiber ou d'induire ces voies. Certains de ses métabolites sont hépatotoxiques, et donc l'administration concomitante de puissants inducteurs enzymatiques (**rifampicine**, **certaines anticonvulsivants**, etc.) peuvent entraîner des réactions hépatotoxiques, en particulier lors de l'utilisation de fortes doses de paracétamol.

Les interactions suivantes sont les plus potentiellement pertinentes concernant l'utilisation de paracétamol:

Utilisation concomitante de paracétamol avec:	Effets secondaires possibles:
Alcool éthylique	Potentiaise la toxicité du paracétamol, potentiellement en induisant la production hépatique du paracétamol-produits dérivés hépatotoxiques (voir rubrique 4.4)
Médicaments anticholinergiques (glycopyrronium, propanthéline)	Réduction de l'absorption de paracétamol, avec une inhibition possible de son effet en raison de la réduction du taux de vidange gastrique.
Contraceptifs hormonaux/oestrogènes	Réduction des concentrations plasmatiques de paracétamol, avec une diminution possible de son effet, en raison de l'induction possible de son métabolisme.
Médicaments antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, méthylphénobarbital, primidone)	Réduction la biodisponibilité du paracétamol ainsi que la potentialisation de l'hépatotoxicité du surdosage en raison de l'induction du métabolisme hépatique.
Charbon activé	Réduit l'absorption du paracétamol quand il est administré rapidement après un surdosage.
Isoniazide	Diminution de la clairance du paracétamol, avec une augmentation possible de son action et/ou de toxicité, en inhibant son métabolisme dans le foie.
Métoclopramide et dompéridone	Augmente l'absorption de paracétamol dans l'intestin grêle en raison des effets de ces médicaments sur la vidange gastrique.
Probénécide	Augmente la demi-vie plasmatique du paracétamol, en réduisant la métabolisation et l'excrétion urinaire de ses métabolites.

Propranolol	Augmente les concentrations plasmatiques du paracétamol, potentiellement en inhibant son métabolisme dans le foie.
Résines échangeuses d'ions (cholestyramine)	Réduit l'absorption de paracétamol, avec une inhibition possible de son effet dû à l'adsorption du paracétamol dans l'intestin.
Rifampicine	Augmente la clairance du paracétamol et la formation de ses métabolites hépatotoxiques en raison d'une possible induction de son métabolisme dans le foie.

Les interactions suivantes sont quelques-unes potentiellement plus pertinentes causant des modifications cliniquement pertinentes de l'utilisation d'autres médicaments :

<b>Utilisation concomitante de paracétamol avec:</b>	<b>Effets secondaires possibles:</b>
Anticoagulants oraux (acénocoumarol, warfarine)	Possible potentialisation de l'effet anticoagulant, par l'inhibition de la production hépatique des facteurs de coagulation. Cependant, en raison de la pertinence clinique apparemment faible de cette interaction chez la majorité des patients, l'analgésie alternative avec des salicylates est envisagée lorsque le patient prend des anticoagulants. Néanmoins, la dose et la durée du traitement doit être aussi faible que possible, avec surveillance périodique du INR.
Chloramphénicol	Potentialisation de la toxicité du chloramphénicol, possiblement en inhibant son métabolisme dans le foie.
Lamotrigine	Diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec réduction possible de son effet, en raison de l'induction possible de son métabolisme dans le foie.
Zidovudine	Même si une éventuelle augmentation de la toxicité de la zidovudine (neutropénie, hépatotoxicité) a été décrite dans des cas isolés, il semble n'y avoir aucune interaction de type cinétique entre ces deux médicaments.

Interactions avec tests de diagnostic :

<b>Paracétamol peut affecter les valeurs des déterminations analytiques suivantes:</b>	<b>Effets possibles:</b>
Sang	Augmentation (biologique) des transaminases (ALAT et ASAT), des phosphatases alcalines, de l'ammoniac, de la bilirubine, de la créatinine, du lactate déshydrogénase (LDH) et de l'urée, augmentation (interférence avec le test) de la glycémie, de la théophylline et de

	l'acide urique. Augmentation du temps de prothrombine (chez les patients sous traitement d'entretien de la warfarine, mais sans signification clinique). Réduction (interférence avec le test) de glucose lors de l'utilisation de la méthode oxydase-peroxydase.
Urine	Fausse augmentations de l'acide urique et de la métadrénaline peuvent apparaître.
Urine d'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA) déterminations	Le paracétamol peut provoquer des résultats faussement positifs à des tests de dépistages qualitatifs en utilisant le réactif nitrosonaphtol. Le test quantitatif n'est pas affecté.
Bentiromide essai pour l'évaluation de dysfonctionnement du pancréas	Le paracétamol, comme le bentiromide, est également métabolisé en une arylamine, et donc la quantité apparente de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) récupéré est augmentée ; il est recommandé que le paracétamol soit interrompu au moins trois jours avant l'administration du bentiromide.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### *Grossesse*

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité foetale/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.

Pendant la grossesse, le paracétamol ne doit pas être pris pendant de longues périodes, à des doses élevées ou en combinaison avec d'autres médicaments car la sécurité d'emploi n'a pas été établie dans de tels cas.

##### *Allaitement*

Après l'administration orale, le paracétamol est excrété en petites quantités dans le lait maternel. À ce jour, aucun effet indésirable chez le nouveau-né n'a été signalé. Le paracétamol peut être utilisé par les femmes qui allaitent aussi longtemps que la dose recommandée n'est pas dépassée.

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

Le paracétamol n'interfère pas avec l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, il faudra considérer que des effets secondaires tels qu'une somnolence légère et le vertige ont été observés pendant le traitement avec le paracétamol.

#### 4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $\leq 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $\leq 1/1\ 000$ ), très rare ( $\leq 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:

- Très rare: thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie.

Affections du système nerveux:

- Fréquent: somnolence légère
- Peu fréquent: vertiges, somnolence, nervosité.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

- Peu fréquent: sensation de brûlure pharyngée.
- Très rare: bronchospasme chez les patients prédisposés.

Affections gastro-intestinales:

- Fréquent: nausées, vomissements.
- Peu fréquent: diarrhée, douleurs abdominales, constipation.

Affections hépatobiliaires:

Des signes biologiques d'hépatotoxicité peuvent se manifester en raison d'une élévation des transaminases après un traitement avec de fortes doses de paracétamol.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

- Rare: dermatite allergique, y compris des réactions d'hypersensibilité (précisément urticaire, prurit), érythème et angio-œdème.
- Peu fréquent: effets néphrotoxiques. Ces effets n'ont pas été rapportés en association avec des doses thérapeutiques, sauf après une administration prolongée.
- Très rarement des cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.

Des signes biologiques d'hépatotoxicité peuvent se manifester en raison d'une élévation des transaminases après un traitement avec des doses élevées d'acétaminophène.

#### 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 - Division Vigilance – Boîte Postale 97- B-1000 Bruxelles, Madou - Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

#### **4.9 Surdosage**

La prise de fortes doses de paracétamol peut entraîner des signes d'intoxication avec une période de latence de 24 à 48 heures. Les patients peuvent développer une dysfonction de la fonction hépatique, une nécrose hépatocellulaire et un coma hépatique (qui peut être fatal). Une insuffisance rénale aiguë peut survenir à la suite de l'insuffisance hépatique ou, plus rarement, en son absence.

Les patients en traitement avec des inducteurs enzymatiques ou ayant des antécédents d'alcoolisme ont une susceptibilité accrue de développer une toxicité hépatique.

Des dommages au foie sont possibles chez les adultes qui ont pris 10g ou plus de paracétamol. L'ingestion de 5 g ou plus de paracétamol peut entraîner des dommages au foie si le patient présente des facteurs de risque (voir ci-dessous).

*Facteurs de risque:*

Si le patient

a) est sous traitement à long terme par la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis ou d'autres médicaments inducteurs des enzymes hépatiques.

Ou

b) consomme régulièrement de l'éthanol en quantité excessive.

Ou

c) Est susceptible de présenter une carence en glutathion, par exemple troubles alimentaires, mucoviscidose, infection par le VIH, malnutrition, cachexie.

Les symptômes suivants d'un surdosage de paracétamol peuvent se produire:

- Pendant la phase I, qui dure entre 12 à 14 heures après le surdosage, les patients peuvent souvent présenter de la pâleur, des nausées, des vomissements, de la transpiration, de la somnolence et des malaises.

- Pendant la phase II, après 24 à 48 heures, une amélioration subjective des symptômes est constaté mais les premiers signes de lésions hépatiques commencent à apparaître: douleurs abdominales légères, hépatomégalie, augmentation des transaminases et de la bilirubine, temps de prothrombine prolongé et oligurie.

- Au cours de la phase III, après 48 heures, les concentrations des transaminases atteignent leur maximum avec l'occurrence de jaunisse, de coagulopathie, d'hypoglycémie, de progression de coma hépatique.

L'apparition d'arythmies cardiaques a été signalée.

Chez les adultes, l'hépatotoxicité peut survenir après l'ingestion d'une dose unique de 10-15 g (150-250 mg/kg) de paracétamol; des doses de 20-25 g ou plus sont potentiellement mortelles.

Les accidents mortels sont rares avec des doses inférieures à 15 g de paracétamol.

*Traitement:*

Un traitement immédiat est essentiel dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage de paracétamol. Malgré l'absence de symptômes significatifs précoces, le patient doit être envoyé à l'hôpital de toute urgence pour une prise en charge médicale immédiate.

Le traitement d'urgence en cas de surdosage de paracétamol est la vidange gastrique par aspiration ou par lavage gastrique et administration de charbon actif (uniquement si l'antidote est administré par voie IV, car par voie orale le charbon actif arrête l'absorption du antidote), lorsque l'intoxication a eu lieu moins de 4 heures auparavant et la dose est égale ou supérieure à 10 g.

Parce que la quantité de paracétamol ingérée est, en général, incertaine, n'étant pas fiable une approche thérapeutique, la concentration plasmatique du paracétamol doit être déterminée dès que possible, mais jamais avant 4 heures suivant l'ingestion (pour s'assurer que la concentration maximale soit atteinte). Le traitement spécifique avec l'antidote, l'acétylcystéine, doit être administré immédiatement (il ne faut pas attendre les résultats de laboratoire pour commencer la

thérapie d'intoxication) si moins de 24h sont écoulées depuis l'ingestion. Les résultats sont excellents si l'acétylcystéine est administrée endéans les 16h, en particulier endéans les 8 premières heures. Cependant, il y a des rapports concernant la réussite thérapeutique même lorsque l'administration d'acétylcystéine a été initiée 36 heures après l'ingestion du paracétamol. Si le patient est incapable de retenir l'acétylcystéine en raison de vomissements, la mise en place d'une sonde duodénale permet l'administration d'acétylcystéine. Une autre alternative est l'administration de méthionine par voie orale, si le patient ne vomit pas et est conscient.

Pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique une solution de glucose IV doit être administrée pour prévenir l'hypoglycémie.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques; Anilides, Paracétamol;  
Code ATC: N02BE01.

Le paracétamol possède à la fois des propriétés pharmacologiques comme analgésique et antipyrétique, à l'efficacité prouvée. Il possède de faibles effets anti-inflammatoires.

Le mécanisme d'action analgésique n'a pas été entièrement déterminé. Le paracétamol agirait essentiellement par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du système nerveux central (SNC) et, dans une moindre mesure, par le biais d'une action périphérique par le blocage de la génération d'impulsion de douleur. L'action périphérique peut également être due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à l'inhibition de la synthèse ou actions d'autres substances qui sensibilisent les récepteurs de la douleur à une stimulation mécanique ou chimique.

L'action antipyrétique du paracétamol est probablement dû à son action au centre de régulation de la chaleur hypothalamique ce qui produirait une vasodilatation périphérique résultant en augmentation du flux sanguin à travers la peau, de la transpiration et de la perte de chaleur. L'action centrale implique probablement une inhibition de la synthèse des prostaglandines dans l'hypothalamus.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption:

Le paracétamol est absorbé de manière rapide et presque complètement du tractus gastro-intestinal. Après l'administration du paracétamol, le pic plasmatique est obtenu dans les 10 à 60 minutes. Après 8 h seulement une petite quantité du médicament est détectable dans le plasma.

Distribution:

Le paracétamol se distribue rapide et uniformément dans la plupart des tissus de l'organisme. La liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation:

Le paracétamol est métabolisé par le système enzymatique microsomale du foie. Environ 80 - 85% du paracétamol absorbé est lié principalement à l'acide glucuronique et en moins quantité à l'acide sulfurique. Une petite quantité de paracétamol est désacétylée, probablement en p-aminophénol, ce qui provoque la méthémoglobinémie.

Les données des études réalisées *in vitro* et réalisées chez l'animal montrent que de petites quantités de paracétamol sont métabolisées par l'enzyme microsomale du cytochrome P-450, donnant un métabolite intermédiaire réactif, qui est principalement métabolisé par la voie de conjugaison avec le glutathion et qui est finalement excrétée dans l'urine avec l'acide mercapturique. Il a été suggéré que ce métabolite intermédiaire est le responsable de l'induction de la nécrose hépatique par le paracétamol et que des fortes doses de paracétamol peuvent provoquer une déplétion en glutathion qui provoque l'inactivité de ce métabolite toxique.

Avec des doses élevées, la capacité des voies métaboliques, pour la conjugaison avec l'acide glucuronique et l'acide sulfurique peut être dépassée, ce qui provoque une augmentation du métabolisme du paracétamol par des voies alternatives.

Les médicaments qui peuvent modifier ce processus métabolique (comme par exemple: acétylcystéine, la cystéine, la mercaptoamine) ont été étudiés comme des antidotes possibles pour l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.

Elimination:

Le paracétamol dans le plasma a une demi-vie de 1,25 - 3 heures. La demi-vie plasmatique du paracétamol peut être prolongée en cas d'ingestion de doses toxiques ou chez les patients atteints de lésions hépatiques.

Le paracétamol est excrété principalement par l'urine comme glucuronate d'acétaminophène et en petites quantités comme sulfate et mercaptate d'acétaminophène et comme principe actif non métabolisé.

Environ 85% de la dose de paracétamol est excrétée dans l'urine sous forme libre et conjuguée, dans les 24 heures après l'ingestion. L'administration de paracétamol chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère peut entraîner l'accumulation de conjugués de paracétamol.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le paracétamol en dose hépatotoxiques a démontré un potentiel génotoxique et cancérigène (tumeurs du foie et de la vessie) chez la souris et le rat. Cependant, il est considéré que cette activité génotoxique et cancérigène est liée à des changements dans le métabolisme du paracétamol en cas de fortes doses/concentrations et ne représente pas un risque pour l'usage clinique.

En non-hépatotoxiques doses, le paracétamol n'a pas été tératogène chez la souris et n'a pas entraîné des anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. De fortes doses de paracétamol administrées par voie orale, compromettent la spermatogenèse et causent une atrophie testiculaire.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique monohydraté  
Citrates de sodium  
Saccharose  
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)  
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)  
Gomme de xanthane  
Eau purifiée

Arôme d'orange:

*Substance(s) aromatisante(s) naturelle(s)*  
*Substance(s) aromatisante(s) artificielle(s)*  
*Ethanol*  
*Butylhydroxyanisol (E320)*

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans pour le flacon non ouvert.

Après la première ouverture du flacon, la suspension buvable se conserve encore 6 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

85 ml de suspension buvable dans un flacon en verre brun (type III) avec bouchon de sécurité enfant dans une boîte en carton contenant également une seringue de 5 ml à usage oral graduée tous les 0,25 ml.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

BE432415

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09/01/13.

Date de renouvellement de l'autorisation : 25/06/2018

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 06/2021.