

**Lignes directrices pour le RCP des spécialités contenant du paracétamol  
(administration orale et rectale)  
Date de révision : 12.05.2026**

<b>INN</b>	Paracétamol
<b>ATC Code</b>	N02BE01
<b>Indication(s)</b>	Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre

Le surlignage indique les sections modifiées par rapport à la version précédente.

### Abréviations

CMDh: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human  
DCP: Decentralised Procedure  
G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase  
MRP: Mutual Recognition Procedure  
PhVWP: Pharmacovigilance Working Party  
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit

### Contexte

- Ces lignes directrices pour le paracétamol sont basées sur des données scientifiques de la littérature, des recommandations européennes ainsi que des demandes d'autorisation européennes. Ce document doit être utilisé comme référence pour la révision du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice des médicaments à base de paracétamol, à usage oral/rectal.
- Nous rappelons aux détenteurs d'autorisation de mise sur le marché qu'ils sont tenus de mettre à jour le RCP et la notice pour le public en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, en ce compris les conclusions des évaluations et des recommandations publiées sur le web-portal européen ([Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, article 6 §1 quater](#)).
- Les informations de sécurité mentionnées dans les rubriques 4.2 à 4.9 sont considérées comme un minimum devant être repris dans le RCP et/ou la notice pour le public de tous les médicaments concernés.
- Le document tient compte des recommandations européennes suivantes concernant le paracétamol :
  - o La recommandation du PhVWP relatives à l'utilisation du paracétamol en cas d'insuffisance hépatique aiguë et d'anémie hémolytique aiguë/déficit en G6PD (Réf. : [CMDh/PhWP/032/2011, septembre 2011](#)).  
Sur base de la littérature scientifique disponible, le PhVWP a conclu que les preuves étaient insuffisantes pour soutenir une contre-indication et a formulé des recommandations pour les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP.
  - o La recommandation du PRAC concernant le signal « Paracetamol – Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) (Réf. : [EMA/PRAC/65788/2014, 24 februari 2014](#)).
  - o La recommandation du PRAC de mars 2019 concernant l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse et l'impact sur le neurodéveloppement de l'enfant ou sur le système urogénital de l'enfant. (Réf. : [EMA/PRAC/157165/2019, 12-15 March 2019](#)).
  - o La recommandation du PRAC de novembre 2024 visant à clarifier davantage le risque d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à l'acidose pyroglutamique (Réf. [EMA/PRAC/294269/2024 28-31 October 2024 PRAC](#)).
  - o La recommandation du PRAC d'octobre 2024 sur le PSUSA/00000703/202403 chlorphenamine maleate paracetamol sur l'utilisation chez les patients présentant un déficit en G6PD et mise à jour de la rubrique 4.9 du RCP pour ajouter des informations sur la coagulation intravasculaire disséminée après surdosage de paracétamol.
- Cette directive s'applique aussi aux association médicamenteuses contenant une ou plusieurs substances actives en dehors du paracétamol, sauf s'il existe déjà des restrictions plus sévères – par exemple lié à l'utilisation de l'association pendant la grossesse (tel qu'une contre-indication) à cause de(s) autre(s) substance(s) active(s). Dans ce dernier cas, la restriction la plus sévère supplante le texte adopté pour le signal (exemple du signal [EMA/PRAC/157165/2019, 8 April 2019](#)).



## [Note:

Les lignes directrices doivent être lue en parallèle avec la guidance RCP et le QRD-template.]

## Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

### 4.1: Indications Thérapeutique

<Mentionner explicitement la population cible pour laquelle le produit est indiqué>.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Durée du traitement

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

Si les symptômes persistent plus de 3 jours ou s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, le traitement doit être réévalué.

< Si le dosage/la forme pharmaceutique ne conviennent pas pour une certaine catégorie d'âge, cela doit être indiqué, et il peut éventuellement être fait référence aux dosages/présentations qui conviennent, par exemple :

- Paracétamol 1000 mg (non sécable) : « Cette présentation est destinée à un usage chez les adultes et les adolescents d'un poids corporel > 50 kg (16 ans environ ou plus). »
- Paracétamol 500 mg (non sécable) : « Cette présentation est destinée à un usage chez les adultes et les adolescents d'un poids corporel > 33kg (10 ans environ ou plus). » >

#### Posologie

<La posologie doit être présentée sous forme de tableau. Voir exemples :

Chez l'enfant et l'adolescent, la posologie est déterminée en fonction de leur poids. Les âges mentionnés ne sont donnés qu'à titre indicatif.

<Pour solution/sirop/suspension contenant 30 mg de paracétamol/ml ou 32 mg de paracétamol/ml>

Poids corporel (âge)	Dose maximale par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
3-4 kg (naissance - 1 mois)	15 mg/kg paracétamol	8 heures	45 mg/kg paracétamol
> 4 kg - 33 kg (1 mois - 10 ans)	15 mg/kg paracétamol	6 heures	60 mg/kg paracétamol

<Pour comprimés/comprimés effervescents, 500 mg, sécables> :

Poids corporel (âge)	Dose maximale par administration [comprimé]	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale [comprimés]
17-24 kg (4 - 8 ans)	250 mg paracétamol (0,5 comprimé)	6 heures	1000 mg paracétamol (2 comprimés)
25-32 kg (8-10 ans)	250 mg paracétamol (0,5 comprimé)	4 heures	1500 mg paracétamol (3 comprimés)
33-41 kg (10-12 ans)	500 mg paracétamol (1 comprimé)	6 heures	2000 mg paracétamol (4 comprimés)
42-50 kg (12-15 ans)	500 mg paracétamol (1 comprimé)	4 heures	3000 mg paracétamol (6 comprimés)
> 50 kg (15 ans et adultes)	500 ou 1000 mg (1 ou 2 comprimés)	4 heures	3000 mg paracétamol (6 comprimés)

<Pour comprimés/comprimés effervescents, 1000 mg, sécables> :



Ce médicament contient 1000 mg (1 g) de paracétamol par <comprimé><comprimé effervescent> : ne pas prendre 2 <comprimés><comprimés effervescent> en même temps.

Poids corporel (âge)	Dose maximale par administration [comprimé]	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale [comprimés]
33-41 kg (10-12 ans)	500 mg paracétamol (0,5 comprimé)	6 heures	2000 mg paracétamol (2 comprimés)
42-50 kg (12-15 ans)	500 mg paracétamol (0,5 comprimé)	4 heures	3000 mg paracétamol (3 comprimés)
> 50 kg (15 ans et adultes)	500 ou 1000 mg (0,5 ou 1 comprimé)	4 heures	3000 mg paracétamol (3 comprimés)

<Pour comprimés/comprimés effervescents/capsules/granulés, 500 mg (non sécables)>

Poids corporel (âge)	Dose maximale par administration [comprimé/sachet]	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale [comprimés/sachets]
33-41 kg (10-12 ans)	500 mg paracétamol (1 comprimé/sachet)	6 heures	2000 mg paracétamol (4 comprimés/sachets)
42-50 kg (12-15 ans)	500 mg paracétamol (1 comprimé/sachet)	4 heures	3000 mg paracétamol (6 comprimés/sachets)
> 50 kg (15 ans et adultes)	500 ou 1000 mg (1 ou 2 comprimés/sachets)	4 heures	3000 mg paracétamol (6 comprimés/sachets)

< Pour comprimés/comprimés effervescents/capsules/granulés, 1000 mg (non sécables)> :

Ce médicament contient 1000 mg (1 g) de paracétamol par <comprimé><comprimé effervescent> : ne pas prendre 2 <comprimés><comprimés effervescent><capsules><sachets> en même temps.

Poids corporel (âge)	Dose maximale par administration [comprimé/sachet]	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale [comprimés/sachets]
> 50 kg (15 ans et adultes)	1000 mg (1 comprimé/sachet)	4 heures	3000 mg paracétamol (3 comprimés/sachets)

Des mises en garde spéciales doivent être ajoutées pour chaque présentation/dosage, de préférence exprimées par catégorie d'âge et poids corporel.

Pour les formulations liquides orales (solutions, suspensions, sirop ...), un dispositif doseur gradué approprié doit être fourni avec une graduation qui soit suffisamment précise pour pouvoir administrer la dose correcte en fonction du poids corporel. >

< Optionnel : pour les nourrissons, l'utilisation de suppositoires peut être envisagée lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible pour des raisons cliniques. >

- Nouveau-nés à terme (poids corporel < 4 kg) – formulations orales

La dose maximale quotidienne recommandée de paracétamol est 45 mg/kg, à répartir en trois administrations par jour, c'est à dire 15 mg/kg toutes les 8 heures.

<Une référence à la rubrique 4.4 doit être ajoutée si la formulation orale contient des excipients susceptibles d'influencer la posologie, par exemple le propylène glycol. >

- Nouveau-nés, enfants et adolescents (poids corporel 4 - 50 kg)<sup>[2,5]</sup>

La dose maximale quotidienne recommandée de paracétamol est 60 mg/kg, à répartir en quatre ou six administrations par jour, c'est à dire 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

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

<Une référence à la rubrique 4.4 doit être ajoutée si la formulation orale contient des excipients susceptibles d'influencer la posologie, par exemple le propylène glycol. >

- Adolescents et adultes (poids corporel > 50 kg)<sup>[1,5]</sup>

La dose habituelle est de 500 mg à 1 g par prise, à répéter si nécessaire respectivement toutes les 4 ou 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures. En cas



de douleurs plus intenses ou de fièvre, la dose journalière peut être augmentée à 4 g par jour **uniquement sur avis médical et en l'absence de facteurs de risques concomitants.**

### **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 :**

- adolescent et adultes de moins de 50 kg,
- **en cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie).** [3]

### **Diminution de la fonction hépatique, alcoolisme chronique** [2,3]

Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé.

La dose quotidienne ne peut être supérieure à 2 g dans les situations suivantes :

- insuffisance hépatique,
- syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique),
- alcoolisme chronique.

### **Insuffisance rénale** [2]

En cas d'insuffisance rénale modérée ou aiguë, 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

< Si le dosage/la forme pharmaceutique ne convient pas pour l'administration d'une dose réduite, cela doit être mentionné :

« X ne convient pas pour les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale, si une diminution de la dose est nécessaire. D'autres formes/dosages pharmaceutiques qui conviennent mieux doivent être utilisés. » >

<Pour les formes galéniques indivisibles de 1000 mg :

« Ce médicament ne convient pas aux patients présentant une insuffisance rénale lorsqu'une dose réduite est nécessaire. D'autres formes/dosages pharmaceutiques qui conviennent mieux doivent être utilisés. » >

- Sujets âgés

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

**Il convient toutefois de prendre en compte les facteurs de risque concomitants, dont certains sont plus fréquents chez les personnes âgées et qui nécessitent un ajustement posologique.**

### **4.3 Contre-indications**

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

< Une insuffisance hépatique aiguë et une anémie hémolytique aiguë/un déficit en G6PD ne sont pas des contre-indications. Le PhVWP avait, en son temps, conclu qu'il n'y a pas suffisamment de preuve pour soutenir une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'anémie hémolytique aiguë/de déficit en G6PD en cas d'utilisation de doses thérapeutiques, et il avait également tenu compte de la sécurité des alternatives au paracétamol au sein de ces populations. Le PhVWP avait formulé des mises en garde pour les rubriques 4.2 et 4.4 du RCP : un dosage adapté et des mises en garde claires sur les risques potentiels chez ces patients sont plus appropriés et reflètent les preuves existantes [2]. >

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

- **Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée, sauf sous surveillance médicale**[2].

• La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d'éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément [2].

• Prendre en une seule fois une dose équivalant à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie. Il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler

immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9) <sup>[2]</sup>.

- La prudence est de mise en cas de facteurs de risque qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique (voir rubrique 4.2).<sup>[2,3]</sup> La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients et, dans certains, cas la posologie doit être adaptée:
  - insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert) ou hépatite aiguë,
  - insuffisance rénale,
  - alcoolisme chronique,
  - adultes de moins de 50 kg,
  - en cas de traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique (voir rubrique 4.5),
  - déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou anémie hémolytique <sup>[2]</sup>,
  - en cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie).
- 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 ou un sepsis, ou chez les patients souffrants de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, l'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 d'effectuer 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.<sup>[11]</sup>
- La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.
- Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, qui peuvent être fatals. Les patients doivent être informés des signes de réactions cutanées graves, et l'utilisation du médicament devrait être arrêtée à la première apparition de l'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- 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. Ces patients ne doivent pas être traités par des doses plus élevées de ce médicament. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue sur avis médical.
- 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.<sup>a</sup>
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y convient de consulter un médecin.<sup>[2]</sup>

< Les avertissements relatifs aux excipients doivent être inclus « Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use » >

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

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol <sup>[7]</sup>.

- **Colestyramine**

La colestyramine peut réduire l'absorption du paracétamol. Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine <sup>[2,4]</sup>.

- **Inducteurs enzymatiques et alcool**

Le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool <sup>[1,2,4]</sup>. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).

<sup>a</sup> ANSM (FR) : paracetamol shema commun (<https://ansm.sante.fr/documents/referance/recommandations-relatives-a-la-redaction-des-projets-dannexes-de-lamm>)

Céphalées par abus d'analgésiques et d'antimigraineux - Folia Pharmacotheapeutica 33, février 2006

(<https://www.cbip.be/fr/articles/1494?folia=1459>).

<https://www.msmanuals.com/professional/neurologic-disorders/headache/medication-overuse-headache#>

Fischer MA, Jan A. Medication-overuse Headache. [Updated 2022 Jul 4]. StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538150/>

The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Ailani J et al. Headache. 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.

- **Probénécide**  
Le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec du probénécide <sup>[1,2,4]</sup>.
- **Zidovudine**  
L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés <sup>[1,2,4]</sup>.
- **Antagonistes de la vitamine K**  
Un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier de l'International Normalised Ratio (INR) est recommandé <sup>[1]</sup>.
- **Lamotrigine**  
Diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique <sup>[1,2,4]</sup>.
- **Métoclopramide et dompéridone** <sup>[1,2,4]</sup>  
Résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.
- **Flucloxacilline**  
Des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en même temps que la flucoxacilline, car une prise concomitante 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).<sup>[11]</sup>
- **Interaction avec tests diagnostiques**  
L'administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase <sup>[2]</sup>.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Une grande quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute 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, {Nom de fantaisie} 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.<sup>[12]</sup>

##### Allaitement

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de {Nom de fantaisie}, aucun effet n'est attendu chez les enfants allaités. {Nom de fantaisie} peut être utilisé pendant l'allaitement.

##### Fertilité

Il n'y a pas suffisamment de données cliniques adéquates disponibles concernant la fertilité masculine ou féminine.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines <sup>[2]</sup>

Le paracétamol n'a pas d'influence sur la conduite et l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables <sup>[1,2]</sup>

Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par 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 ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	très rare ( $< 1/10\ 000$ )	Fréquence indéterminée
-----------------------------	--	-----------------------------	------------------------



Affections hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie <sup>[1,2]</sup> , leucopénie <sup>[1,2]</sup> , pancytopénie <sup>[1,2]</sup> , neutropénie <sup>[1,2]</sup> , anémie hémolytique <sup>[8,2]</sup> , agranulocytose <sup>[1,2]</sup>	
Affections du système immunitaire	hypersensibilité <sup>[1,2]</sup>	réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	choc anaphylactique <sup>[1,2]</sup>
Affections du système nerveux	céphalée <sup>[8,2]</sup>		
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale <sup>[8,2]</sup> , diarrhée <sup>[8,2]</sup> , nausées <sup>[8,2]</sup> , vomissements <sup>[8,2]</sup> , constipation <sup>[8,2]</sup>		
Affections hépatobiliaires	troubles de la fonction hépatique <sup>[8,2]</sup> , insuffisance hépatique <sup>[8,2]</sup> , nécrose hépatique <sup>[8,2]</sup> , ictère <sup>[8,2]</sup>	hépatotoxicité <sup>[8,2]</sup>	hépatite <sup>[8,2]</sup> enzyme hépatique augmentée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			bronchospasme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit <sup>[8,2]</sup> , rash <sup>[1,2]</sup> , transpiration <sup>[1,2]</sup> , angioedème <sup>[1,2]</sup> , urticaire <sup>[1,2]</sup>	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. <sup>[10]</sup>	érythème pigmenté fixe
Affections du rein et des voies urinaires		pyurie stérile (urine trouble) <sup>[2]</sup>	néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses <sup>[9]</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	étourdissements <sup>[8,2]</sup> , malaise <sup>[9]</sup>		
Lésions, intoxications et complications procédurales	surdosage et intoxication		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			acidose métabolique à trou anionique élevé <sup>[11]</sup>

## Description de certains effets indésirables

### 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 utilisant du paracétamol (voir section 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion.

### 4.9 Surdosage<sup>[1,2,3, 13, 14]</sup>

En cas de surdosage, il existe un risque d'hépatotoxicité sévère pouvant parfois nécessiter une transplantation hépatique, voire entraîner le décès. Ce risque est particulièrement présent chez les personnes âgées, les jeunes enfants, les personnes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition, ou chez patients traités par des inducteurs enzymatiques (voir rubrique 4.5) et chez les adultes très minces (< 50 kg).

Une dose unique de 150 mg/kg ou de 10 g (selon la valeur applicable) est considérée comme potentiellement toxique.

En présence de facteurs de risque tels qu'une insuffisance hépatique, un alcoolisme chronique, une malnutrition et la prise d'inducteurs enzymatiques, une hépatotoxicité peut survenir à des doses plus faibles.



La prise répétée de doses suprathérapeutiques de paracétamol peut également entraîner une intoxication avec atteinte hépatique sévère.

## Symptômes

Dans les 24 heures suivant un surdosage, il n'y a souvent aucun symptôme. Parfois, des nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sueurs et douleurs abdominales peuvent survenir. Les signes et symptômes d'insuffisance hépatique aiguë, tels que douleurs dans le quadrant supérieur droit, hypotension, acidose métabolique, coagulopathie (y compris coagulation intravasculaire disséminée), encéphalopathie et hypoglycémie, apparaissent généralement après 1 à 2 jours et atteignent leur maximum après 3 à 4 jours. Simultanément, on observe une élévation des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de la lactate déshydrogénase et de la bilirubine, associée à un allongement du temps de prothrombine (12 à 48 heures après l'administration). L'insuffisance rénale survient rarement de façon aiguë, mais généralement après plusieurs jours et souvent en association avec une hépatotoxicité ou une insuffisance hépatique.

## Traitement

- Hospitalisation immédiate, même en l'absence de symptômes.
- Administration de charbon activé, si possible dans l'heure suivant l'ingestion.
- Examens de laboratoire : prélèvement sanguin pour déterminer la concentration plasmatique initiale de paracétamol, évaluer les fonctions hépatique et rénale, rechercher une induction enzymatique (facteur de risque), détecter une acidose débutante et établir une valeur de référence pour les mesures ultérieures.
- La concentration plasmatique de paracétamol doit être mesurée au moins 4 heures après l'ingestion (une mesure effectuée plus tôt n'est pas fiable).
- Si le taux de paracétamol mesuré le justifie : administration de l'antidote, la N-acétylcystéine (NAC), par voie intraveineuse ou orale, si possible dans les 8 heures suivant l'ingestion.
- Traitement symptomatique.

## 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.<sup>[12]</sup>

## Notice pour le public

Il incombe aux détenteurs d'AMM de proposer un texte adapté pour la notice des médicaments contenant du paracétamol. Ce texte doit impérativement tenir compte des recommandations et des textes adoptés par le PRAC ou le CMDh.

- Texte adopté pour le PIL concernant le risque de réactions cutanées sévères (SJS, TEN, et AGEP) <sup>[10]</sup>
  - Texte adopté pour le PIL concernant le risque d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à l'acidose pyroglutamique <sup>[11]</sup>
  - Texte adopté pour le PIL concernant l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse <sup>[12]</sup>
- **Rubrique : 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <dénomination du produit>**

### Avertissements et précautions

**Pendant le traitement par <dénomination du produit>, informez immédiatement votre médecin si:**

[...]

Si vous avez des maladies graves, y compris une insuffisance rénale grave ou un sepsis (lorsque des bactéries et leurs toxines circulent dans le sang, entraînant des lésions au niveau des organes), ou si vous êtes atteint de malnutrition, d'alcoolisme chronique ou si vous prenez également de la flucloxacilline (un antibiotique). Une affection grave appelée acidose métabolique (une anomalie du sang et des fluides) a été signalée chez les patients qui prennent régulièrement du paracétamol pendant une période prolongée ou qui prennent du paracétamol en association avec de la flucloxacilline. Les symptômes de l'acidose métabolique peuvent inclure : de graves difficultés respiratoires avec une respiration rapide et profonde, une somnolence, une envie de vomir (nausée) et des vomissements.

**Autres médicaments et <nom du produit> :**

**Veillez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez :**

- de la flucloxacilline (antibiotique), en raison d'un risque grave d'anomalie du sang et des fluides (appelée acidose métabolique), qui doit faire l'objet d'un traitement d'urgence (voir rubrique 2).<sup>[11]</sup>

### Grossesse et allaitement

Au besoin, <Nom du produit> peut être utilisé pendant la grossesse. Vous devez utiliser la dose la plus faible possible qui permette de soulager la douleur et/ou la fièvre et la prendre pendant la durée la plus courte possible. Contactez votre <médecin><sage-femme> si la douleur et/ou la fièvre ne diminuent pas ou si vous devez prendre le médicament plus fréquemment.<sup>[12]</sup>

- **Rubrique : 3. Comment prendre ce médicament**

Consulter un médecin si la douleur ou la fièvre dure plus de 3 jours.

- **Rubrique : 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.

Fréquence « Indéterminée » (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) : une affection grave pouvant augmenter l'acidité du sang (appelée acidose métabolique), chez les patients atteints d'une maladie grave et utilisant du paracétamol (voir rubrique 2).



## Références

1. MARTINDALE - The Complete Drug Reference (last access 17 Jan 2013)
2. « Paracetamol use at therapeutic doses in severe hepatic impairment or severe haemolytic anaemia - Summary of Assessment Outcome agreed by PhVWP in July 2011 » [Public Assessment Report \(UK/H/1253/1/DC\) for Paracetamol Accord 500 mg Effervescent tablets](#)
3. Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. *BMJ*. 2010 Dec 2;341
4. « Stockley's Drug Interactions. » Ed. Baxter K London, UK: Pharmaceutical Press, 2008.
5. [Répertoire commenté des médicaments 2013](#) [Available from last access 17 Jan 2013]
6. Kristensen, D. M. et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum. Reprod.* 26, 235–244 (2011)
7. Final SmPC for paracetamol Basi (PT-H-618-01-DC)
8. Micromedex 2.0 online drug reference (last access 17 Jan 2013)
9. [Farmacotherapeutisch Kompas](#) [Available from last access 17 Jan 2013]
10. PRAC aanbeveling voor het signaal « Paracetamol - Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) » (Ref.: [EMA/PRAC/65788/2014, 24 februari 2014](#))
11. La recommandation du PRAC de novembre 2024 visant à clarifier davantage le risque d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à l'acidose pyroglutamique (Réf. [EMA/PRAC/294269/2024 28-31 October 2024 PRAC](#)).
12. [La recommandation du PRAC de mars 2019 concernant l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse et l'impact sur le neurodéveloppement de l'enfant ou sur le système urogénital de l'enfant](#) (Ref. EMA/PRAC/157165/2019, 8 April 2019).
13. Behandeling van paracetamol-intoxicaties. Belgisch Antigifcentrum. <https://www.antigifcentrum.be/node/574>. Accessed on 29 Jun 2023.
14. [Different SmPC's for paracetamol-containing medicinal products](#). Federal Agency for Medicines and Health Products. Accessed on 29 Jun 2023.