
RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Excedryn Douleurs & Fièvre 500 mg/65 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Excedryn Douleurs & Fièvre contient 500 mg de paracétamol et 65 mg de caféine par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Cette présentation est destinée à un usage chez les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus.

Adolescents et enfants de plus de 12 ans (poids >40 kg et < 50 kg) :

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

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

Poids (kg)	Age (années)	Dose (500 mg)	Fréquence
41-50	12-14	1 comprimé	Max 4 fois par jour

Adolescents et adultes (poids corporel >50 kg) :

La dose habituelle est de 500 mg/65 mg à 1 g/130 mg par prise, à répéter si nécessaire respectivement toutes les 4 ou 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleurs plus intenses ou de fièvre, la dose journalière peut être augmentée à 4 g par jour.

L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales sont de 2 comprimés (1g/130 mg) par prise et de 4 g par jour.

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

Pour les adultes pesant moins de 50 kg, la dose maximale journalière est de 60 mg/kg/jour.

Populations spéciales :

- Diminution de la fonction hépatique, alcoolisme chronique

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

En cas d'insuffisance rénale modérée et 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

- Sujets âgés

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Tenez compte du fait que l'insuffisance rénale et/ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfants de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à la phénacétine

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut nuire à la santé.
- 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.
- 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).
- La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et chez les adultes très maigres (<50 kg). La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2).
- Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque d'apparition d'hépatotoxicité et qui peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- Chez les enfants et les adolescents traités avec 60 mg / kg de paracétamol par jour, l'association avec un autre antipyrétique n'est pas justifiée, sauf en cas d'inefficacité.
- La prudence est de mise en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique. Chez les patients présentant une carence en glutathion, comme dans le cas d'une septicémie, le paracétamol peut augmenter le risque d'acidose métabolique. En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.
- Il faut éviter une consommation excessive de caféine en prenant ce produit. Thé, café et certaines boissons en canettes contiennent de la caféine.

- Excedryn Douleurs & Fièvre contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère, et un sepsis, ou chez les patients souffrant 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.

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

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.

- **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.
- **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. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).
- **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.
- **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
- **Métoclopramide et dompéridone**
Résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.
- **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 du International Normalised Ratio (INR) est recommandé.
- **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.
- **Chloramphénicol**
Renforcement possible de la toxicité du chloramphénicol, par inhibition du métabolisme hépatique.
- **Flucloxacilline**
Des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en même temps que la flucloxacilline, 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).
- **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.

- **Contraceptifs hormonaux/œstrogènes:** diminution du taux plasmatique du paracétamol avec une efficacité éventuellement réduite, en raison de l'induction du métabolisme.
- La caféine peut augmenter l'élimination du lithium de l'organisme. Une utilisation concomitante est dès lors déconseillée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de ce produit est déconseillée pendant la grossesse ou pour les femmes que peuvent être enceintes.

Concernant le paracétamol, 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.

La caféine n'est pas recommandée pendant la grossesse en raison de la possibilité d'augmentation du risque de fausse couche qui y est associée.

Allaitement

L'utilisation du produit doit être évitée pendant l'allaitement. La caféine peut avoir effet stimulant sur le nourrisson allaité, mais aucune intoxication significative n'a été observée. Les études du paracétamol chez l'homme aux doses recommandées n'ont identifié aucun risque pour l'allaitement ou le nourrisson allaité.

Fertilité

Aucune donnée disponible concernant la fertilité.

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

Les effets sont liés aux effets indésirables. Très rarement, de la nervosité (caféine) peut survenir chez certaines personnes, mais l'on peut considérer que généralement ce médicament ne provoque ni lassitude ni somnolence et permet de continuer à travailler normalement.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences sont définies de la manière suivante : 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 ($< 1/10,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système/d'organe	Evènement/effet indésirable	Fréquence
Paracétamol		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Très rare
	Leucopénie	Très rare
	Pancytopenie	Très rare
	Neutropénie	Très rare
	Anémie hémolytique	Très rare
	Agranulocytose	Très rare
	Anémie	Indéterminée

Affections du système immunitaire	Réactions allergiques Réactions hypersensitivité cutané (dermatose, urticaire, érythème), angio-oedème, et Syndrome de Stevens Johnson Réactions allergiques nécessitant l'arrêt du traitement Oedème laryngé, Syndrome de Lyell Choc anaphylactique	Rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée
Affections du système nerveux	Mal de tête	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme chez les patients sensibles à l'aspirine et autres AINS	Très rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Diarrhée Nausées Vomissement Constipation	Rare Rare Rare Rare Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	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.	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Troubles de la fonction hépatique Insuffisance hépatique Nécrose hépatique Ictère Hépatotoxicité Hépatite	Rare Rare Rare Rare Très rare Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire. De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés	Rare Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Pyurie stérile (urine trouble) Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses	Très rare Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Etourdissement, malaise	Rare
Lésions, intoxications et complications procédurales	Surdosage et intoxication	Rare
Caféine		

Affections du système nerveux	Nervosité	Indéterminée
	Vertige	Indéterminée
Lorsque le schéma d'administration paracétamol-caféine recommandé est associé à des apports alimentaires en caféine, cette dose totale plus élevée de caféine peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la caféine comme l'insomnie, la nervosité, l'anxiété, l'irritabilité, des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux et des palpitations.		

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 :

Pour la Belgique	Pour le Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Paracétamol:

Un surdosage en paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique, qui peut nécessiter une transplantation hépatique ou conduire au décès, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques et chez les adultes très maigres (<50 kg).

Une pancréatite a été (rarement) observée avec le paracétamol dans le contexte d'un surdosage.

Chez l'adulte, une dose unique de 8 à 10 g peut induire une nécrose hépatique. Chez les enfants, la dose toxique est de 120 mg/kg. La dose toxique est plus basse chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et dans l'éthylisme chronique.

Les symptômes : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent habituellement dans les 24 premières heures. L'expérience d'un surdosage de paracétamol indique que les signes cliniques d'une lésion du foie apparaissent généralement 24 à 48 heures après la prise et atteignent en général leur maximum après 4 à 6 jours. L'hospitalisation est obligatoire, même en cas d'intoxication présumée. Le Centre Antipoison peut être contacté au 070/245.245.

Des lésions hépatiques sont probables lorsque les taux plasmatiques excèdent 230 µg/ml après 4 heures, 50 µg/ml après 12 heures et sont encore décelables après 24 heures.

Une insuffisance rénale aiguë avec néphrite interstitielle aiguë peut se développer, même en l'absence de lésion hépatique grave.

Un surdosage important (à partir de 10 g chez les adultes et 150 mg/kg chez les enfants) entraîne une toxicité hépatique aiguë, avec cytolyse hépatique, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort. Des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont également été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l'administration).

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

Traitement

Un traitement médical immédiat est requis en cas de surdosage, même en l'absence de symptômes de surdosage.

Procédure d'urgence

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

Caféine:

La dose létale chez l'adulte se situe aux alentours de 10 g mais des signes de surdosage peuvent être observés après ingestion de 1g de caféine: Des douleurs épigastriques, des vomissements, une diurèse augmentée, une tachycardie ou une arythmie cardiaque, une stimulation du SNC (insomnie, nervosité, excitation, agitation, anxiété, tremblements et convulsion). Il est noté que, pour que des symptômes cliniquement significatifs de surdosage en caféine se produisent avec ce produit, la quantité ingérée serait associée avec une sérieuse toxicité hépatique liée au paracétamol.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique, mais des mesures de soutien telles que l'administration d'antagonistes bêta adrénergiques pour contrer les effets cardiotoxiques peuvent être appliquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analgésiques, Anilides, code ATC: N02BE51

Mécanisme d'action :

Excedryn Douleurs & Fièvre est un analgésique à action rapide, également doté d'une action antipyrétique. Le *paracétamol* est un analgésique dont le mécanisme d'action est lié probablement partiellement à une inhibition de la P.G. - synthétase. Il exerce une activité analgésique périphérique. L'activité analgésique du paracétamol par inhibition de la synthèse des prostaglandines s'exerce également au niveau du système nerveux central. Le paracétamol est également un antipyrétique. La normalisation de l'hyperthermie se fait via l'hypothalamus. La *caféine* stimule le système nerveux central. Il a été proposé que les effets adjuvants analgésiques de la caféine étaient dus à plusieurs mécanismes : (i) blocage des actions pronociceptives périphériques de l'adénosine ; (ii) activation des voies noradrénergiques centrales qui constituent un système de suppression de la douleur endogène ; et (iii) stimulation du SNC avec modulation consécutive du composant affectif de la douleur.

Effets pharmacodynamiques :

L'absence d'inhibition périphérique de la prostaglandine confère d'importantes propriétés pharmacologiques telles que le maintien des prostaglandines protectrices dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, le paracétamol convient particulièrement aux : patients présentant des antécédents de maladie, ou aux patients avec une médication concomitante chez qui l'inhibition périphérique de la prostaglandine ne serait pas souhaitable (par exemple, les patients avec antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou les personnes âgées).

La caféine agit comme un adjuvant analgésique qui renforce l'effet analgésique du paracétamol et raccourcit le délai d'apparition de cet effet analgésique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les deux composants sont rapidement et complètement résorbés. Les pics plasmatiques mesurés après l'administration soit de 2 comprimés de Excedryn Douleurs & Fièvre sont atteints environ une heure après la prise. Après administration orale, la caféine est absorbée complètement et rapidement à partir du tractus gastro-intestinal, avec un pic de concentration se produisant entre 30 et 120 minutes après la prise. Le métabolisme pré-systémique de caféine n'a pas été prouvé.

Distribution

Le taux de fixation du paracétamol aux protéines plasmatiques est d'environ 25 %.

La caféine est largement distribuée dans tout l'organisme. Le taux moyen de liaison de la caféine aux protéines plasmatiques est d'approximativement 35 %. La caféine traverse la barrière placentaire ; aussi, les femmes enceintes doivent en limiter la consommation. La caféine se retrouve également dans le lait maternel.

Biotransformation

Le paracétamol suit deux voies métaboliques hépatiques majeures. Il est éliminé dans les urines sous forme glucurono-conjuguée (60 à 80 %) et sous forme sulfo conjuguée (20 à 30 %), et pour moins de 5 % sous forme inchangée. Une fraction (moins de 4 %) est transformée avec l'intervention du cytochrome P 450 en un métabolite qui aurait été impliqué dans l'hépatotoxicité du paracétamol à fortes doses; en effet, ce métabolite habituellement éliminé aux doses thérapeutiques par conjugaison avec le glutathion, voit sa quantité augmenter lors d'intoxications massives.

La caféine est métabolisée dans le foie, 2 % de la dose sont retrouvés sous forme inchangée dans l'urine.

Les principaux métabolites de la caféine sont l'acide 1-méthylurique, la 1-méthylxanthine et la 7-méthylxanthine. La caféine et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. L'iso-enzyme CYP1A2 du cytochrome hépatique P450 est impliqué dans le métabolisme enzymatique de la caféine.

Élimination

Aux doses thérapeutiques, la demi-vie du paracétamol varie chez les adultes de 1,25 à 3 heures. Chez les sujets âgés et les personnes souffrant d'insuffisance hépatique grave, elle est un peu plus longue. Bien que ces augmentations aient été observées, aucune accumulation de paracétamol dans le plasma due à une perturbation du métabolisme, n'a pu être constatée.

Chez l'adulte, le taux d'élimination de caféine varie fortement d'une personne à l'autre. Le temps de demi-vie plasmatique après administration orale est de 3 à 7 heures (entre 1,9 et 12,2 heures).

Combinaison paracétamol et caféine

Aucune saturation du processus d'élimination, ayant pour conséquence un risque d'augmentation de la demi-vie et de la toxicité, n'a été observée pour le paracétamol. L'absorption des deux substances actives (le paracétamol et la caféine) est rapide, conformément aux propriétés pharmacocinétiques de chaque substance séparément.

Aucune interaction n'a été observée.

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 pour le paracétamol. Il n'y a pas de données de sécurité préclinique pour le prescripteur qui s'ajoutent à celles déjà comprises ailleurs dans le RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, amidon prégélatinisé, sorbate de potassium, polyvidone, talc, croscarmellose de sodium, acide stéarique, eau purifiée, hypromellose et triacétine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

4 Ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 12 et 20 comprimés sous plaquette. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigence particulière.

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

Haleon Belgium
Da Vincilaan 5, B-1930 Zaventem

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

BE:
Plaquettes PVC/Al : BE233161
Plaquettes PVC/Al/PET : BE532906

LU: 2002100039

- 0334103 : Excedryn Douleurs & Fièvre : 1*20 CPR. SS BLIST.

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

Première autorisation : 18 Mars 2002.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 02/2025