

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARASINEG 500 mg/30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de paracétamol et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Environ 18 mm, uni, blanc à blanc cassé, en forme de capsule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PARASINEG 500 mg/30 mg comprimés est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée de la congestion des sinus et du nez en association avec les symptômes du rhume et de la grippe, par exemple douleurs légères, céphalées ou fièvre. PARASINEG 500 mg/30 mg comprimés est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus

Poids corporel > 50 kg

1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, 2 à 3 fois par jour. Dose unique maximale: 2 comprimés (soit 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine, 1 g de paracétamol). Dose quotidienne maximale: 6 comprimés (soit 180 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine, 3 g de paracétamol).

Poids corporel < 50 kg

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

Cette présentation convient aux adultes et adolescents âgés de 15 ans et plus pesant au moins 33 kg.

Population pédiatrique

PARASINEG 500 mg/30 mg comprimés n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 15 ans.

Personnes âgées

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.

Troubles hépatiques et alcoolisme chronique

Chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique ou une maladie de Gilbert, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les doses prolongé.

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

- Insuffisance hépatique (syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique))
- Alcoolisme chronique
- Déshydratation
- Malnutrition chronique

Insuffisance rénale

La prudence est de mise lors de l'administration de PARASINEG 500 mg/30 mg comprimés aux patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère, en particulier si elle s'accompagne d'une maladie cardiovasculaire. En cas d'insuffisance rénale modérée et aiguë, la dose de paracétamol doit être réduite.

Débit de filtration glomérulaire	Dose de paracétamol
10-50 ml/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 ml/min	500 mg toutes les 8 heures

Les patients doivent consulter leur médecin si les symptômes persistent plus de 3 jours ou s'aggravent.

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.
- Coronaropathie, hypertension et maladies cardiovasculaires
- Patients prenant d'autres médicaments sympathomimétiques comme les décongestionnants, les coupe-faim et les psychostimulants apparentés aux amphétamines (voir rubrique 4.5).
- Patients prenant ou ayant pris des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 2 dernières semaines. Patients prenant des antidépresseurs tricycliques (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de pseudoéphédrine et de ce type de produit peut occasionnellement provoquer l'élévation de la tension artérielle.
- Hyperthyroïdie
- Glaucome à angle fermé
- Rétention urinaire
- Phéochromocytome
- Patients prenant des bêtabloquants (voir rubrique 4.5)

- Ce produit ne doit pas être utilisé simultanément à de la furazolidone
- Hypertension sévère ou hypertension non contrôlé
- Maladie rénale aigue ou chronique/ insuffisance rénale

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.
- L'administration de paracétamol doit s'entourer de précautions en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (y compris maladie de Gilbert), une hépatite aiguë, une insuffisance rénale (en particulier si elle s'accompagne d'une maladie cardiovasculaire), d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh >9), d'abus alcoolisme chronique, de malnutrition chronique et d'un poids <50 kg. La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2)
- Contient du paracétamol. La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Il n'est pas recommandé de prendre d'autres produits contenant du paracétamol en même temps en raison du risque de lésions graves du foie en cas de surdosage. Suite à l'utilisation incorrecte d'antalgiques à forte dose sur de longues durées, des céphalées peuvent survenir et elles ne doivent pas être traitées par des doses plus élevées d'antalgiques.
- 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.
- 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)
- De manière générale, la prise habituelle d'antalgiques, en particulier l'association de plusieurs substances antalgiques, peut entraîner des lésions rénales permanentes avec un risque d'insuffisance rénale.
- 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.
- La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoprolinurie urinaire, est recommandée.
- 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.
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.
- L'interruption soudaine après utilisation incorrecte d'antalgiques à forte dose sur une longue période peut entraîner des céphalées, de la fatigue, des douleurs musculaires,

de la nervosité et des symptômes neurovégétatifs. Ces symptômes de sevrage se résolvent en quelques jours. Dans l'intervalle, toute prise d'antalgique devrait être évitée et ne devrait pas redémarrer sans avis médical.

- Les patients ne doivent pas prendre d'autres médicaments sympathomimétiques, y compris des produits de décongestion oculaire ou nasale.
- Les boissons alcoolisées doivent être évitées pendant la prise de ce médicament. Le paracétamol doit être administré avec précaution chez les patients présentant une dépendance à l'alcool (voir rubrique 4.5). Les risques de surdosage sont plus importants dans le cas de ces maladies hépatiques alcooliques non cirrhotiques.

Comme toute autre substance sympathomimétique, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de:

- Diabète.
- Hypertrophie prostatique, car ils peuvent être sujets à une rétention urinaire et une dysurie.
- Maladie vasculaire occlusive (par ex. maladie de Raynaud).
- Psychose.
- Toux chronique, asthme ou emphysème.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) peuvent survenir avec des produits contenant de la pseudoéphédrine. Cette éruption pustuleuse aiguë peut survenir dans les 2 premiers jours de traitement, avec de la fièvre et de nombreuses petites pustules non folliculaires survenant sur un érythème oedémateux étendu, et principalement localisée au niveau des plis cutanés, sur le tronc et les membres supérieurs. Les patients doivent être surveillés attentivement. Si des signes et des symptômes tels qu'une fièvre, un érythème ou de nombreuses petites pustules sont observés, l'administration de PARASINEG 500 mg/30 mg comprimés doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises si nécessaire.

Les patients âgés peuvent s'avérer particulièrement sensibles aux effets de la pseudoéphédrine sur le système nerveux central.

Ce médicament est recommandé en présence de symptômes (douleurs et/ou fièvre, congestion). Il ne doit être utilisé que pendant quelques jours. Les patients doivent consulter leur médecin si les symptômes persistent plus de 3 jours ou s'aggravent.

En cas d'intervention chirurgicale, il est recommandé d'arrêter le traitement quelques jours avant. Les risques de crises d'hypertension sont augmentés en cas d'utilisation d'anesthésiques halogénés (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Ce produit ne doit pas être administré aux enfants ou adolescents âgés de moins de 15 ans.

Avertissement concernant les tests antidopage

La pseudoéphédrine peut induire des résultats positifs à certains tests antidopage.

Colite ischémique

Des cas de colite ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. Le traitement par pseudoéphédrine doit être interrompu et un avis médical doit être demandé en cas de douleur abdominale soudaine, de rectorragie ou de tout autre symptôme de colite ischémique.

Neuropathie optique ischémique

Des cas de neuropathie optique ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. La pseudoéphédrine doit être arrêtée en cas de perte soudaine de la vision ou de diminution de l'acuité visuelle, comme dans le cas d'un scotome.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS)

Des cas de PRES et RCVS ont été reportés lors de la prise de produits contenant de la pseudoéphédrine (voir section 4.8). Le risque est plus important chez les patients présentant une hypertension sévère ou non contrôlée ou avec une maladie rénale aigüe ou chronique/insuffisance rénale.

La pseudoéphédrine doit être arrêtée et un médecin doit immédiatement être consulté si les symptômes suivants apparaissent:

céphalée aigüe ou céphalée en coup de tonnerre, nausée, vomissement, confusion, convulsion et/ou troubles visuels. La plupart des cas rapportés de PRES et RCVS ont été résolus après arrêt et prise d'un traitement approprié.

Risques d'abus

La pseudoéphédrine présente un risque d'abus. Des doses accrues peuvent entraîner une toxicité. Une utilisation continue peut mener à une tolérance, ce qui augmente le risque de surdosage. La dose et la durée de traitement maximales recommandées ne doivent pas être dépassées (voir rubrique 4.2).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Paracétamol

Les traitements de la tuberculose par rifampicine et isoniazide peuvent augmenter l'hépatotoxicité du paracétamol.

- **Lamotrigine** : Le paracétamol peut diminuer la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une réduction possible de son effet, en raison de l'induction possible de son métabolisme dans le foie.
- **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).
- Les patients prenant des barbituriques, des antidépresseurs tricycliques et de l'alcool peuvent présenter une moindre capacité à métaboliser de fortes doses de paracétamol, dont la demi-vie plasmatique peut être prolongée. L'alcool peut augmenter l'hépatotoxicité du surdosage de paracétamol et peut avoir contribué à la pancréatite

aiguë signalée chez un patient ayant absorbé une dose excessive de paracétamol (voir rubrique 4.4).

- **Métoclopramide ou le dompéridone** : peuvent augmenter le taux d'absorption du paracétamol.
- **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.
- **Probénécide** : Le traitement de la goutte par 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 .
- **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. L'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres coumarines peut être augmenté par l'utilisation régulière et prolongée de paracétamol, avec des risques accrus de saignement. L'utilisation occasionnelle de paracétamol n'a pas d'effet significatif.
- **Flucloxacilline** : 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, 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
- **Anticontraceptifs hormonaux/œstrogènes**: diminution du taux plasmatique du paracétamol avec une efficacité éventuellement réduite, en raison de l'induction du métabolisme.
- **Chloramphénicol** : renforcement possible de la toxicité du chloramphénicol, par inhibition du métabolisme hépatique. Toutefois, le chloramphénicol local peut être utilisé parallèlement dans les cas de traitement d'infections oculaires.

Les salicylés ou l'acide acétylsalicylique peuvent prolonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

Un certain nombre d'interactions pharmacologiques impliquant le paracétamol et d'autres médicaments a été signalé. Leur intérêt clinique est jugé peu significatif en cas d'utilisation aiguë selon la posologie recommandée.

Pseudoéphédrine

L'utilisation concomitante de pseudoéphédrine avec des antidépresseurs tricycliques, des agents sympathomimétiques (comme les décongestionnants, les coupe-faim et les psychostimulants apparentés aux amphétamines) ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, qui interfèrent avec le catabolisme des amines sympathomimétiques, peut occasionnellement provoquer l'augmentation de la tension artérielle (voir rubrique 4.3). Son

utilisation est contre-indiquée chez les patients prenant ou ayant pris des IMAO au cours des 2 dernières semaines (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante de pseudoéphédrine et d'autres agents sympathomimétiques peut augmenter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires.

La pseudoéphédrine peut réduire l'efficacité des alphabloquants et bêtabloquants (voir rubrique 4.3) et d'autres médicaments antihypertenseurs (par ex. brétylium, bétanidine, débrisoquine, guanéthidine, réserpine, méthyldopa) (voir rubrique 4.4). Le risque d'hypertension et d'effets indésirables cardiovasculaires peut être augmenté.

La pseudoéphédrine peut interagir avec les anesthésiques halogénés comme le cyclopropane, l'halotane, l'enflurane, l'isoflurane (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de pseudoéphédrine et de digoxine et de glycosydes cardiaques peut augmenter le risque de battements cardiaques irréguliers ou de crise cardiaque.

Alcaloïdes de l'ergot (ergotamine et méthysergide): le risque d'ergotisme peut être augmenté.

L'utilisation concomitante de linézolide peut augmenter le risque d'hypertension.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'études cliniques bien contrôlées et adéquates chez les femmes enceintes ou allaitantes pour l'association du paracétamol et de la pseudoéphédrine.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser l'association paracétamol / pseudoéphédrine au cours de la grossesse.

Pseudoéphédrine

Les données concernant l'utilisation de pseudoéphédrine chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets toxiques directs ou indirects en ce qui concerne la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de pseudoéphédrine diminue la vascularisation utérine maternelle et par conséquent, par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de pseudoéphédrine pendant la grossesse.

Paracétamol

Une vaste 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, 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

Ce médicament doit être évité pendant l'allaitement sauf si les bénéfices potentiels du traitement pour la mère surpassent les risques possibles pour le nourrisson.

Pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités mais son effet sur les nourrissons allaités n'est pas connu. On estime que 0,5 à 0,7 % d'une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine ingérée par la mère sera excrété dans le lait maternel en 24 heures.

Paracétamol

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel mais en quantité insignifiante au niveau clinique. Une étude pharmacocinétique du paracétamol chez 12 mères allaitantes a révélé que moins de 1 % d'une dose orale de 650 mg de paracétamol se retrouvait dans le lait maternel. D'autres études ont conclu à des résultats similaires. En conséquence, la prise par la mère d'une dose thérapeutique de paracétamol ne semble pas présenter de risque pour le nouveau-né / nourrisson.

Fertilité

Il n'existe pas d'informations sur l'effet de PARASINEG 500 mg/30 mg comprimés sur la fertilité.

Pseudoéphédrine

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour déterminer si la pseudoéphédrine pouvait potentiellement perturber la fertilité.

Paracetamol

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En cas de vertiges, les patients doivent être avisés de ne pas conduire ou utiliser de machines.

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

4.8 Effets indésirables

Paracétamol

Les événements indésirables issus de données d'essais cliniques passés sont peu fréquents, mais proviennent d'une exposition limitée des patients. Les événements signalés par les vastes études de pharmacovigilance pour la dose thérapeutique / conforme à l'étiquetage et considérés comme imputables sont signalés dans le tableau ci-dessous, classés par classes de systèmes d'organes MedDRA. En raison des données limitées provenant d'essais cliniques, la fréquence de ces événements indésirables est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), mais les données issues de la pharmacovigilance indiquent que les réactions indésirables au paracétamol sont rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et les réactions graves très rares ($< 1/10\ 000$).

L'usage du paracétamol est largement répandu et, s'il est pris selon la posologie habituelle recommandée, les effets indésirables sont légers et peu fréquents et les signalements de réactions indésirables sont rares.

Une nécrose hépatique chronique a été observée chez un patient ayant pris des doses thérapeutiques quotidiennes de paracétamol pendant près d'un an et des lésions hépatiques ont été signalées après la prise quotidienne de quantités excessives pendant de plus courtes périodes. La revue d'un groupe de patients atteints d'une hépatite active chronique n'a pas pu

montrer de différences anormales de la fonction du foie chez les utilisateurs au long cours de paracétamol, et le contrôle de leur maladie n'était pas amélioré par l'arrêt du paracétamol.

Les effets néphrotoxiques liés à l'utilisation du paracétamol à doses thérapeutiques sont peu courants. La nécrose papillaire a été signalée après administration prolongée.

Pseudoéphédrine

Les effets indésirables graves associés à l'utilisation de la pseudoéphédrine sont rares.

La rétention urinaire a été occasionnellement signalée chez des hommes recevant de la pseudoéphédrine. L'augmentation de taille de la prostate pourrait avoir été un facteur prédisposant important.

Pseudoéphédrine			
Classe de systèmes d'organes	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	
Affections du système nerveux	Hallucinations	Troubles du sommeil par stimulation du système nerveux central, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS)	
Affections oculaires		Neuropathie optique ischémique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée (avec ou sans démangeaisons), prurit, érythème, urticaire, dermatite allergique Réactions cutanées graves, telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	

Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, en particulier en cas d'hypertrophie de la prostate	
Affections cardiaques		Effets cardiaques (par ex. tachycardie)	
Affections vasculaires		Augmentation de la tension artérielle, sauf en cas d'hypertension maîtrisée	
Paracétamol			
Classes de systèmes d'organes	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)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Purpura thrombocytopénique, anémie hémolytique, agranulocytose, thrombocytopénie, pancytopénie, leucopénie, neutropénie	Anémie
Affections hépatobiliaires	Nécrose hépatique chronique, lésion hépatique Nécrose papillaire, troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, ictère	Hépatotoxicité	Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire	De très rares cas de réactions cutanées graves ont été signalés.	
Lésions, intoxications et complications procédurales	Surdosage et intoxication		
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques, syndrome de Stevens-Johnson, bronchospasme*	Réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	Choc anaphylactique
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation, colite ischémique		
Troubles du système nerveux	Mal de tête		
Affections du rein et des voies urinaires		Pyurie stérile (urine trouble)	Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	étourdissements, malaise		

*Des cas de bronchospasme ont été signalés avec le paracétamol, mais ils sont plus probables chez les asthmatiques sensibles à l'aspirine ou à d'autres AINS.

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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Pseudoéphédrine

Comme pour tout agent sympathomimétique, les signes et symptômes de surdosage de pseudoéphédrine incluent irritabilité, agitation, tremblements, convulsions, palpitations, hypertension et troubles mictionnels.

Certaines mesures doivent être prises pour maintenir et faciliter la respiration et maîtriser les convulsions. Le lavage gastrique devra être effectué s'il est indiqué. Il peut être nécessaire de sonder la vessie. Si nécessaire, l'élimination de la pseudoéphédrine peut être accélérée par diurèse acide ou par dialyse.

Paracétamol

Il existe un risque d'intoxication au paracétamol, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, les patients atteints d'une maladie hépatique, d'un alcoolisme chronique ou souffrant de malnutrition chronique. Le surdosage peut être fatal dans ces cas particuliers.

Les symptômes apparaissent généralement dans les 24 premières heures et peuvent inclure: nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleur abdominale, ou les patients peuvent être asymptomatiques.

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, 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 de moins de 50 kg.

Le surdosage de paracétamol en administration unique chez l'adulte ou l'enfant peut provoquer une nécrose des cellules hépatiques susceptible de devenir complète et irréversible, résultant en une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant mener au coma et au décès. Dans le même temps, on observe une augmentation des taux de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine, ainsi qu'une augmentation des taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration.

L'hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l'absence de symptômes.

Les lésions du foie sont probables chez les adultes ayant pris une quantité de paracétamol supérieure à la dose recommandée. On estime que les métabolites toxiques (en général détoxifiés par l'action du glutathion en cas d'ingestion de doses normales de paracétamol) en excès se lient de manière irréversible au tissu hépatique.

Certains patients peuvent présenter un risque accru de lésion du foie par toxicité du paracétamol.

Symptômes

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

Les facteurs de risque incluent:

Si le patient

A. est sous traitement au long cours par carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, millepertuis ou d'autres médicaments inducteurs des enzymes hépatiques.

Ou

B. consomme régulièrement de l'éthanol au-delà des quantités recommandées.

Ou

C. est susceptible de présenter un déficit en glutathion, par exemple en cas de troubles alimentaires, de fibrose kystique, d'infection au VIH, de famine, de cachexie.

Procédure d'urgence

- hospitalisation immédiate
- Déterminer la concentration plasmatique initiale de paracétamol sur un prélèvement sanguin. En cas de surdosage aigu unique, la concentration plasmatique de paracétamol doit être mesurée 4 heures après l'ingestion. L'administration de charbon actif peut être envisagée si plus de 150 mg/kg de paracétamol ont été ingérés dans l'heure qui précède.
- Administration de charbon actif, si possible dans un délai d'une heure après l'ingestion
- Un traitement symptomatique doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:

Paracétamol en association sauf aux psycholéptiques, ATC-code: N02BE51

Autres médicaments du rhume en association: R05X

Pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine a une activité sympathomimétique directe et indirecte et est un décongestionnant efficace des voies respiratoires supérieures. La pseudoéphédrine provoque des tachycardies et des élévations de la tension artérielle systolique dans une moindre mesure par rapport à l'éphédrine, et stimule le système nerveux central considérablement moins que l'éphédrine.

Paracétamol

Le paracétamol possède un effet antalgique et antipyrétique mais ses propriétés anti-inflammatoires sont faibles. Ceci peut s'expliquer par la présence de peroxydes cellulaires sur les sites d'inflammation qui empêchent l'inhibition de la cyclo-oxygénase par le paracétamol. Sur d'autres sites associés à de faibles taux de peroxydes cellulaires, comme la douleur, la fièvre, le paracétamol peut inhiber avec succès la biosynthèse de la prostaglandine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pseudoéphédrine

Absorption

La pseudoéphédrine est rapidement et totalement absorbée par le système digestif après administration orale sans métabolisme présystémique. Les pics plasmatiques sont atteints en 1 à 2 heures.

Biotransformation

La pseudoéphédrine est partiellement métabolisée dans le foie par N-déméthylation en norpseudoéphédrine, un métabolite actif.

Élimination

La pseudoéphédrine et son métabolite sont excrétés dans l'urine: 55 % à 75 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée. Le débit d'excrétion urinaire de la pseudoéphédrine est accélérée lorsque les urines sont acidifiées. En revanche, lorsque le pH de l'urine augmente, son débit est ralenti.

Paracétamol

Absorption

Le pic de concentration plasmatique de paracétamol se produit en général entre 30 et 90 minutes après l'administration orale.

Distribution

Le paracétamol se répartit de façon uniforme parmi la plupart des différents fluides de l'organisme et ne se lie aux protéines plasmatiques que selon un taux de 15 à 25 %. La demi-vie plasmatique du paracétamol pour des doses thérapeutiques s'échelonne entre 1 et 3 heures.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale ($DFG \leq 50$ ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée, avec une demi-vie d'élimination comprise entre 2 et 5,3 heures. Pour les glucuroconjugués et sulfoconjugués, le débit d'élimination est 3 fois plus lent chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale sévère que chez les personnes en bonne santé. Il est donc recommandé, lors de l'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale ($DFG \leq 50$ ml/min), de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimal entre les administrations jusqu'à 6 heures au moins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagénicité

Paracétamol

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

Pseudoéphédrine

Les résultats d'un large panel de tests indiquent que la pseudoéphédrine ne comporte pas de risque mutagène pour l'homme.

Carcinogénicité

Paracétamol

Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer si le paracétamol présente un effet carcinogène chez l'homme. L'association positive entre l'utilisation du paracétamol et le cancer de l'uretère (sans concerner d'autres sites des voies urinaires) a été observée lors d'une étude cas-témoins dans laquelle la consommation approximative du paracétamol (de façon aiguë ou chronique) a été estimée pour toute la durée de vie. Toutefois, d'autres études similaires ne sont pas parvenues à démontrer statistiquement une association significative entre le paracétamol et le cancer des voies urinaires, ou entre le paracétamol et l'adénocarcinome rénal.

On ne dispose que de peu d'informations sur la carcinogénicité du paracétamol lors d'expérimentations sur l'animal. On a pu déceler des tumeurs hépatiques chez la souris et des carcinomes hépatiques et vésicaux chez le rat, après administration chronique de 500 mg/kg/j de paracétamol.

Pseudoéphédrine

Les informations disponibles sont insuffisantes pour déterminer si la pseudoéphédrine présente un potentiel carcinogène.

Tératogénicité

Paracétamol

On ne dispose d'aucune information sur le potentiel tératogène du paracétamol. Chez l'homme, le paracétamol traverse la barrière placentaire et atteint des concentrations dans la circulation fœtale similaires à celles de la circulation maternelle. L'ingestion maternelle intermittente de doses thérapeutiques de paracétamol n'est pas associée à des effets tératogènes chez l'homme. Le paracétamol s'est avéré fœtotoxique pour les embryons de rat mis en culture.

Pseudoéphédrine

L'administration systémique de pseudoéphédrine, jusqu'à 50 fois la dose quotidienne humaine chez le rat et jusqu'à 35 fois la dose quotidienne humaine chez le lapin, n'a pas produit d'effet tératogène.

Fertilité

Paracétamol

Il n'existe aucune donnée concernant les effets du paracétamol sur la fertilité chez l'être humain. Une diminution significative du poids des testicules a été observée lors de l'administration orale de fortes doses quotidiennes de paracétamol (500 mg/kg de poids corporel/jour) à des rats mâles Sprague-Dawley pendant 70 jours.

Pseudoéphédrine

L'administration systémique de pseudoéphédrine chez des rats, jusqu'à 7 fois la dose quotidienne humaine chez les femelles et 35 fois la dose quotidienne humaine chez les mâles, n'a pas perturbé la fertilité ni altéré le développement morphologique et la survie du fœtus.

Toxicité de reproduction et de développement

Paracétamol

Des études conventionnelles utilisant les normes actuellement approuvées pour l'évaluation de la toxicité de reproduction et de développement, ne sont pas disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Crospovidone (E1202)

Povidone K30 (E1201)

Acide stéarique (E570)
Cellulose microcristalline (E460)
Glycolate sodique d'amidon de type A
Stéarate de magnésium (E570)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes transparentes en PVC/PVDC/aluminium.

4, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30 et 32 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE502800

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

Date de première autorisation: 21 novembre 2016

Date de dernier renouvellement : 16 octobre 2021

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

Date d'approbation du texte: 07/2024

Date de mise à jour du texte: 05/2024