
RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Panadol Plus 500 mg/65 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Panadol Plus contient 500 mg de paracétamol et 65 mg de caféine par comprimé.

Excipients à effet notoire : sodium

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 des douleurs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

Selon la sévérité de la douleur et la réponse du patient:

1 à 2 comprimés à avaler avec un peu d'eau.

- Il faut utiliser la plus petite dose efficace.
- Ne dépassez pas 6 comprimés par 24 heures.
- Respectez un intervalle de 4 heures au moins entre deux prises.
- La durée du traitement doit être aussi brève que possible et ne doit pas excéder la période pendant laquelle les symptômes sont présents.
- Ne pas utiliser de manière concomitante avec d'autres médicaments contenant du paracétamol.
- Ne pas dépasser la dose indiquée.
- Une posologie journalière de 2 g ne peut être dépassée chez les alcooliques chroniques. Chez ces patients l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.

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
- Insuffisance hépatique grave.
- Déficience génétique en glucose-6-P-déshydrogénase.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Le risque d'hépatotoxicité peut être accru chez les patients utilisant des inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques et les anticonvulsivants.
- La prudence est également recommandée en cas d'éthylisme chronique.
- Les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale doivent obtenir l'avis d'un médecin avant prendre ce médicament.
- Si les symptômes persistent, le patient doit consulter un médecin.
- Chez les sujets âgés, des tests hépatiques et rénaux doivent être effectués afin de détecter précocement une éventuelle insuffisance hépatique ou rénale.

- La durée du traitement sera aussi brève que possible et limitée à la période symptomatique. Le rôle du paracétamol n'a pas été totalement exclu dans le développement de certaines néphropathies aux analgésiques.
- L'usage chronique pourrait entraîner une insuffisance rénale.
- Contient paracétamol. Ne doit pas être utilisé avec d'autres produits contenant du paracétamol en raison du risque de surdosage de paracétamol.
- Un surdosage en paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique, qui peut nécessiter une transplantation hépatique ou conduire au décès.
- Une maladie hépatique sous-jacente augmente le risque d'atteinte du foie liée au paracétamol. Des cas d'insuffisance/de dysfonctionnement hépatique ont été signalés chez des patients présentant une déplétion des taux de glutathion, notamment chez ceux présentant une malnutrition sévère, anorexiques, alcooliques chroniques ou ceux dont l'indice de masse corporelle est faible
- Il faut éviter une consommation excessive de caféine en prenant ce produit. Thé, café et certaines boissons en canettes contiennent de la caféine.
- Chez les patients présentant une carence en glutathion, comme dans le cas d'une septicémie, le paracétamol peut augmenter le risque d'acidose métabolique.
- Panadol Plus 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

- L'hépatotoxicité du paracétamol est potentialisée par l'ingestion préalable de substances stimulant le système enzymatique microsomial (barbituriques, alcool, rifampicine, antiépileptiques,...).
- Le paracétamol peut induire des perturbations dans la mesure de la glycémie par la méthode dite à la glucose-oxydase.
- Le paracétamol peut aussi être responsable d'une élévation apparente de l'uricémie lorsqu'elle est dosée par la méthode de réduction du phosphotungstate.
- En association avec les anticoagulants, la prise régulière de paracétamol pendant plusieurs jours peut accroître le risque de saignement. Dans ce cas, le contrôle régulier de l'International Normalised Ratio (INR) est recommandé. La demi-vie du chloramphénicol peut être prolongée de 2 à 3 heures jusqu'à 18 à 24 heures en cas d'administration concomitante du paracétamol.
- L'absorption du paracétamol peut augmenter s'il est associé au métoprolol, et diminuer s'il est associé à la colestyramine ou au charbon activé.
- Les contraceptifs oraux peuvent augmenter la vitesse de clairance du paracétamol.
- La caféine peut interférer dans la détermination de la bilirubine, du glucose et de l'acide urique dans le sang, des catécholamines et de l'acide 5-hydroxyindolacétique dans l'urine.
- L'administration concomitante de diflunisal augmente la concentration plasmatique de paracétamol. Des précautions s'imposent dû aux risques d'hépatotoxicité.

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'organ	Evènement/effet indésirable	Fréquence
Paracétamol		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie Leucopénie Anémie hémolytique Méthémoglobinémie	Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie	Très rare
	Réactions hypersensitivité cutané (dermatose, urticaire, érythème), angio-oedème, et Syndrome de Stevens Johnson	Très rare
	Oedème laryngé, Syndrome de Lyell	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme chez les patients sensibles à l'aspirine et autres AINS	Très rare
Affections gastro-intestinales	Fonction troublé hépatique	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés	Très rare
Caféine		
Affections du système nerveux	Nervosité	Indéterminée

	Vertige	Indéterminée
<p>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.</p>		

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
<p>Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmops.be</p>	<p>Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: crpv@chru-nancy.fr</p> <p>OU</p> <p>Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html</p>

4.9. Surdosage

Paracétamol:

Un surdosage en paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique, qui peut nécessiter une transplantation hépatique ou conduire au décès.

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 (pâleur, nausées, vomissements) se manifestent habituellement dans les premières 12 à 24 heures, pourtant l'insuffisance hépatique n'intervient que 3 jours après le surdosage. 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.

Traitement

Un traitement médical immédiat est requis en cas de surdosage, même en l'absence de symptômes de surdosage. Si un patient a pris une dose excessive de paracétamol, par voie orale, l'estomac doit être vidé aussi rapidement que possible par lavage gastrique ou par l'induction de vomissements..

On peut entamer le traitement par l'administration de charbon actif. Toutefois, la mesure thérapeutique principale consiste en l'administration intraveineuse de N-acétylcystéine, à raison de 150 mg/kg en 30 à 60 minutes, puis 50 mg/kg en 4 heures, ensuite 100 mg/kg en 16 heures. Le volume de glucose à 5% utilisé comme liquide de perfusion sera déterminé en fonction de l'âge et du poids du patient. En cas d'intoxication particulièrement grave, l'administration de N-acétylcystéine peut être poursuivie jusqu'à la 48^{ème} heure. Un surdosage de paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique. En cas de surdosage, des soins médicaux sont immédiatement nécessaires, même si les symptômes d'un surdosage ne sont pas présents. L'administration de N-acétylcystéine ou de méthionine peut être requise.

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 noter 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

Induction de vomissements. Lavage gastrique ou lavement évacuateur, surveillance médicale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Analgésiques, Anilides, code ATC: N02BE51

Panadol Plus 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. L'*association* de paracétamol et de caféine possède une activité significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément avec un effet plus prolongé dans le temps. La caféine potentialiserait l'action analgésique du paracétamol, particulièrement dans les douleurs brèves.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les deux composants sont rapidement résorbés. Les pics plasmatiques mesurés après l'administration soit de 2 comprimés de PANADOL PLUS sont atteints environ une heure après la prise. Le taux de fixation du paracétamol aux protéines plasmatiques est d'environ 25 %. La liaison de la caféine aux protéines plasmatiques est de 17 %. 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. La caféine traverse la barrière placentaire; aussi, les femmes enceintes doivent en limiter la consommation. La caféine se retrouve également dans le lait maternel.

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. La caféine a une demi-vie moyenne de 5 heures.

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.

La date de péremption est mentionnée sur l'emballage après les lettres : "Exp". Elle est composée de chiffres correspondant au mois et à l'année de la date de péremption. La préparation est périmée le premier jour du mois indiqué.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 12 et 20 comprimés sous plaquette.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune.

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

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v.

Site Apollo

Avenue Pascal, 2- 4- 6

1300 Wavre

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

Plaquettes PVC/Al : BE233161

Plaquettes PVC/Al/PET : BE532906

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

Première autorisation : 18 Mars 2002.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 10/2021