

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Croix Blanche 500 mg/50 mg poudre orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet de poudre contient 500 mg de paracétamol et 50 mg de caféine.

Excipient à effet notoire:

Chaque sachet contient 150 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Croix Blanche 500 mg/50 mg est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

La durée du traitement sera aussi brève que possible et n'excèdera pas la période symptomatique.

Posologie

Enfants et adolescents à partir de 12 ans (poids corporel < 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.

Adolescents et adultes (poids corporel > 50 kg)

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. 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 d'1 g par prise et de 4 g par jour.

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

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. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et / ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés.

Mode d'emploi

Croix Blanche 500 mg/50 mg poudre orale: verser la poudre dans un demi-verre d'eau, mélanger et boire immédiatement.

4.3 Contre-indications

- si vous avez une hypersensibilité au paracétamol, à la caféine ou à la phénacétine,
- si vous avez une hypersensibilité à l'un des excipients de la préparation.

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 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.
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.
- La présence de caféine peut faciliter l'abus ou l'utilisation prolongée.
- Une prudence particulière et un respect de la posologie recommandée sont indispensables chez les enfants épileptiques traités par barbituriques, phénytoïne, carbamazépine ou lamotrigine.
- Les patients présentant un rare problème héréditaire d'intolérance au galactose, d'insuffisance en Lapp lactase ou de mauvaise absorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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 (rifam-

picine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.

- Colestyramine et charbon actif: la colestyramine et le charbon actif peuvent réduire l'absorption du paracétamol. Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine ou de charbon actif est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine ou de charbon actif.
- 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.
- 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.
- Métoclopramide et dompéridone: résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.
- 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.
- A.I.N.S.: en général, il y a lieu de ne pas associer le paracétamol avec des A.I.N.S. en raison des risques accrus d'effets indésirables rénaux.
- Diflunisal: l'administration concomitante de diflunisal augmente la concentration plasmatique de paracétamol. Des précautions s'imposent dû aux risques d'hépatotoxicité.
- La caféine augmente l'effort tachycardisant des sympathomimétiques et de la thyroxine.
- La caféine réduit l'excrétion de la théophylline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de Croix Blanche 500 mg/50 mg, aucun effet n'est attendu chez les enfants allaités. Croix Blanche 500 mg/50 mg 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

N'est pas influencée par la prise de Croix Blanche 500 mg/50 mg.

4.8 Effets indésirables

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Très rare ($< 1/10000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de système/d'organe	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Très rare ($< 1/10.000$)	Fréquence indéterminée
Troubles cardiaques	Tachycardie, palpitations		
Troubles vasculaires	Hypotension		
Troubles hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose.	Anémie
Troubles du système immunitaire	Réactions allergiques	Réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	Choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	Mal de tête, insomnie		
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation, irritation gastrique		
Troubles hépatobiliaires	Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère	Hépatotoxicité, (Les signes biologiques de toxicité du foie peuvent être augmentés par l'alcool et par des substances qui stimulent l'activité des cellules du foie).	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème (œdème de Quincke), urticaire, érythème.	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson.	
Affections du rein et des voies		Pyurie stérile (urine	Néphropathies

urinaires		trouble), insuffisance rénale	(néphrite interstitielle, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Etourdissements, malaise		
Lésions, intoxications et complications procédurales	Surdosage et intoxication		

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 le système national de déclaration.

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
 Division Vigilance
 EUROSTATION II
 Place Victor Horta, 40/ 40
 B-1060 Bruxelles
 Site internet: www.afmps.be
 e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
 Villa Louvigny – Allée Marconi
 L-2120 Luxembourg
 Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Intoxication dûe au paracétamol

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 très maigres (< 50 kg).

Les patients en traitement de longue durée avec de la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis et d'autres médicaments qui modifient les enzymes du foie, ont aussi un risque accru de surdosage.

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.

La toxicité hépatique du paracétamol en cas de surdosage peut s'expliquer par la formation de quantités accrues du métabolite réactif qui, ne pouvant être détoxifié, provoque des nécroses.

Symptômes

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

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. L'atteinte hépatique se manifeste généralement vers le 2^{ème} ou 4^{ème} jour; au-delà du 4^{ème} jour, c'est l'insuffisance hépatique aiguë (ictère, encéphalopathie...).

Intoxication dûe à la caféine

Les signes d'intoxication à la caféine seront masqués par ceux reflétant l'abus de paracétamol. Cependant, un surdosage en caféine peut provoquer une stimulation du système nerveux central, surtout chez l'enfant.

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco--thérapeutique : médicament analgésique - antipyrétique

Code ATC: N02BE51

Croix Blanche 500 mg/50 mg combine l'action analgésique et antipyrétique du paracétamol à la caféine qui a une activité d'adjuvant analgésique.

- Le paracétamol possède des propriétés antipyrétiques et analgésiques vis-à-vis des douleurs d'intensité moyenne.
- Il est sans action sur les douleurs de type spasmodique et n'entraîne aucun effet sédatif ni psychodysléptique.
- La caféine est un adjuvant analgésique : on a suggéré une certaine potentialisation de l'effet analgésique du paracétamol. Elle a également une action stimulante sur le SNC.
- L'activité analgésique du paracétamol serait due à une inhibition centrale de la synthèse des prostaglandines ou d'autres médiateurs de la douleur.
- Son action antipyrétique s'expliquerait par une inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du centre thermorégulateur hypothalamique, engendrant ainsi une vasodilatation périphérique et une déperdition cutanée de chaleur.
- Des études récentes semblent indiquer que la caféine exercerait ses effets stimulants du SNC essentiellement par antagonisme des récepteurs à l'adénosine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- La résorption du paracétamol à partir du tractus gastro-intestinal est rapide et quasi totale.

Sa demi-vie plasmatique oscille entre 1 et 4 heures; elle ne varie pas en cas d'insuffisance rénale mais peut être diminuée chez les enfants ou augmentée en cas de surdosage, d'atteinte hépatique et chez les personnes âgées.

La liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est faible mais peut atteindre des taux modérés aux doses élevées ou toxiques.

Approximativement 90 à 95 % de la dose ingérée sont métabolisés au niveau du foie, sous l'influence de deux voies métaboliques.

La voie principale consiste en une conjugaison directe à un sulfate ou l'acide glucuronique avec formation de dérivés sulfo- et glucurono-conjugués. Une faible fraction du paracétamol est

d'autre part transformée par l'intermédiaire du cytochrome P-450 en un métabolite hautement réactif. Aux doses thérapeutiques, ce dernier est rapidement détourné par conjugaison au glutathion. Les dérivés conjugués sont ensuite excrétés dans les urines.

3 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée.

- La caféine est résorbée rapidement après administration orale.
Elle est distribuée dans tous les compartiments du corps et atteint rapidement le système nerveux central.
Elle est presque entièrement métabolisée au niveau du foie et est ensuite excrétée principalement dans les urines sous forme d'acide 1-méthylurique et de 1-méthylxanthine. Environ 1 % de la dose administrée se retrouve sous une forme inchangée dans les urines.
La demi-vie plasmatique de la caféine est de 3 à 7 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Paracétamol :

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

Caféine :

Données non fournies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone - lactose monohydraté – saccharine sodique – stéaryl fumarate sodique – silice colloïdale anhydre – oxyde d'aluminium pour un sachet.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 15 et 20 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE003157

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

Première autorisation: 13/05/1961

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2019.

Date de l'approbation: 07/2019.