

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sinutab 500 mg/30 mg comprimés
Sinutab Forte 500 mg/60 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sinutab 500 mg/30 mg comprimés : 1 comprimé contient 500 mg de paracétamol et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Sinutab Forte 500 mg/60 mg comprimés : 1 comprimé contient 500 mg de paracétamol et 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Excipients à effet notoire : contient du sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la congestion nasale s'accompagnant de maux de tête et/ou de fièvre.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

Sinutab 500 mg/30 mg comprimés : 1 à 2 comprimés, 2 à 3 fois par jour.

Sinutab Forte 500 mg/60 mg comprimés : 1 comprimé, 2 à 3 fois par jour.

Un intervalle d'au moins 4 heures doit être respecté entre les prises. La durée du traitement doit être aussi réduite que possible (max. 5 jours) et se limiter à la période durant laquelle les symptômes sont présents.

En cas d'infection bactérienne, une antibiothérapie peut s'avérer nécessaire.

La quantité maximale quotidienne recommandée de pseudoéphédrine pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans est de 240 mg, en prises individuelles n'excédant pas 60 mg toutes les 4 à 6 heures sur une période de 24 heures.

Pour les enfants et les adolescents (poids corporel < 50 kg), la dose habituelle de paracétamol est de 15 mg/kg par prise, et de max. 4 prises par jour. L'intervalle entre les prises doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales de paracétamol sont de 15 mg/kg par prise et de 60 mg/kg/jour.

Pour les adolescents et les adultes (poids corporel > 50 kg), la dose habituelle de paracétamol est de 500 mg à 1 g par prise, si nécessaire respectivement, à répéter toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleur plus intense ou de forte fièvre, la dose quotidienne de paracétamol peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour. L'intervalle entre les prises doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales de paracétamol sont de 1 g par prise et de 4 g par jour.

Pour les adultes qui pèsent moins de 50 kg, la dose quotidienne maximale de paracétamol est de 60 mg/kg/jour.

Fonction hépatique diminuée, consommation chronique d'alcool :

Chez des patients présentant une fonction hépatique diminuée, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les doses doit être prolongé.

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

- Insuffisance hépatique ;
- Syndrome de Gilbert (ictère non hémolytique héréditaire) ;
- Consommation chronique d'alcool.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, la dose doit être réduite :

Filtration glomérulaire	Dose de paracétamol
10 – 50 ml/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 ml/min	500 mg toutes les 8 heures

Personnes âgées :

Il n'est pas nécessaire de procéder à une adaptation de dose eu égard aux données pharmacocinétiques. Il convient toutefois de tenir compte du fait que les insuffisances rénales et hépatiques sont plus fréquentes chez les personnes âgées.

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.
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une hypertension très sévère ou une affection coronarienne.
- Dans le cas d'accidents cérébrovasculaires antérieurs ou de facteurs de risque qui peuvent augmenter le risque d'accident cérébrovasculaire.
- L'utilisation concomitante d'IMAO ou l'utilisation d'IMAO au cours des 2 semaines qui précèdent est contre-indiquée en raison du risque de crises hypertensives ou d'hyperthermies potentiellement fatales.
- En combinaison avec d'autres médicaments sympathomimétiques (effet indirect ou type alpha) avec un effet vasoconstricteur en cas de décongestion, peu importe la méthode d'administration (orale ou nasale), en raison de risques plus importants de vasoconstriction et/ou de crise d'hypertension (cf. aussi 4.5).
- Enfants de moins de 12 ans.
- Pendant la grossesse et l'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une utilisation prolongée ou répétée est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf si sous contrôle médical, peut être nocive.

La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d'éviter tout risque d'overdose, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être ingéré simultanément.

La prise en une fois de plusieurs doses quotidiennes peut endommager très sérieusement le foie ; une perte de connaissance est possible, mais pas automatique. Toutefois, il convient de faire directement appel à une aide médicale, en raison de dommages hépatiques irréversibles (cf. rubrique 4.9). Une

évaluation médicale rapide est essentielle tant pour les adultes que les enfants, également si aucun symptôme ou phénomène n'est observé.

La prise de Sinutab et Sinutab Forte doit être arrêtée et un médecin doit être consulté :

- en cas de 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 (voir rubrique 4.8).
- si des signes et symptômes de réactions cutanées graves sont observés, comme la formation de petites pustules avec ou sans fièvre ou érythème, ou dès les premières manifestations d'éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité. Des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) peuvent se produire avec les produits contenant de la pseudoéphédrine et chez les patients prenant du paracétamol. Cette poussée aiguë de pustulose peut survenir dans les 2 premiers jours de traitement, accompagnée de fièvre et de multiples petites pustules, surtout non folliculaires, apparaissant avec un érythème œdémateux étendu, en particulier dans les plis cutanés, sur le torse et sur les membres supérieurs. Les patients doivent être étroitement surveillés et informés au sujet des signes de réactions cutanées graves, car des réactions cutanées graves telles qu'une PEAG, un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalées dans des cas très rares chez des patients prenant du paracétamol.
- en cas d'hypertension débutante, de tachycardie, de palpitations, d'arythmie, de nausées ou de symptômes neurologiques (tels qu'une céphalée qui apparaît rapidement ou qui s'aggrave).
- en cas de 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.

Sinutab et Sinutab Forte doivent être utilisés sous la supervision d'un médecin :

- par les patients souffrant de maladies cardiovasculaires préexistantes, en particulier les patients souffrant de coronaropathie et d'hypertension.
- par des patients souffrant d'une maladie de la thyroïde, de diabète, d'une insuffisance rénale, de psychose ou par des adultes éprouvant des problèmes de miction en raison d'une hypertrophie de la prostate (parce que les sympathicomimétiques alpha agissent sur le sphincter de la vessie).
- en cas d'administration concomitante d'antihypertenseurs, d'amphétamines ou de sympathicomimétiques. La tension artérielle doit être contrôlée peu de temps après l'instauration du traitement.
- par des patients souffrant d'une maladie hépatique. En cas de troubles sévères de la fonction hépatique ou rénale, la posologie doit être adaptée.

Sinutab et Sinutab Forte doivent être utilisés avec prudence dans les cas énoncés ci-dessous.

La consommation chronique d'alcool peut augmenter le risque d'atteinte hépatique. Les personnes affichant une consommation chronique d'alcool doivent demander à leur médecin s'ils peuvent utiliser du paracétamol ou d'autres analgésiques ou antipyrétiques.

La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui peuvent réduire le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, consommation chronique d'alcool et adultes très maigres (<50 kg). Dans ces cas, le dosage doit être adapté (cf. rubrique 4.2).

Un traitement concomitant avec des médicaments influençant la fonction hépatique, la déshydratation et la sous-alimentation chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque de survenance d'hépatotoxicité et peuvent abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose maximale pour ces patients ne peut absolument pas être dépassée.

Pour les enfants et les adolescents traités avec une dose quotidienne de 60 mg/kg de paracétamol, la combinaison avec un autre antipyrétique n'est pas justifiée sauf en cas d'inefficacité.

En cas d'intervention chirurgicale, il est recommandé d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention en raison du risque de poussée hypertensive lors de l'utilisation d'anesthésiques volatils halogénés.

La prudence est de mise lors de l'administration de paracétamol à des patients souffrant d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et d'anémie hémolytique.

Les sportifs doivent être prévenus que la pseudoéphédrine peut induire une réaction positive lors des contrôles antidopage.

Sinutab et Sinutab Forte contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.à.d. qu'ils sont essentiellement 'sans sodium'.

Si la douleur ou la fièvre persiste ou s'aggrave, en cas de fièvre élevée, de signes d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il convient de consulter un médecin.

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

Combinaisons contre-indiquées : autres médicaments sympathicomimétiques (effet indirect ou type alpha) avec un effet vasoconstricteur en cas de décongestion (par ex. : éphédrine, étiléfrine, méthylphénidate, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, pseudoéphédrine, tétryzoline, tramazoline, xylométazoline), peu importe la méthode d'administration (orale ou nasale) en raison de risques plus importants de vasoconstriction, et/ou de crise d'hypertension (cf. aussi 4.3).

Imputables à la pseudoéphédrine :

La pseudoéphédrine fonctionne comme moyen vasoconstricteur par la stimulation des adrénorécepteurs et le déplacement de la norépinéphrine des lieux de stockage des réseaux neuronaux. Étant donné que les IMAO (inhibiteurs de monoamine-oxydase) freinent le métabolisme des amines sympathicomimétiques et augmentent le stockage de la norépinéphrine libérée dans les récepteurs adrénergiques, les IMAO peuvent renforcer l'effet oppressif de la pseudoéphédrine. La littérature médicale rapporte des crises d'hypertension aiguës en cas d'utilisation simultanée d'IMAO et d'amines sympathicomimétiques.

En raison de la longue durée d'action des IMAO, ce risque d'interaction persiste jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par IMAO. On observe une augmentation marquée de l'activité sympathicomimétique, entraînant un risque d'hypertension sévère associée à de la fièvre, des céphalées et une tachycardie.

La pseudoéphédrine peut inverser l'activité hypotensive de médicaments dotés d'une activité sympathique, tels que le brétylium, la bétanidine, la guanéthidine, la débrisoquine, la méthyl dopa et les alpha- et bêtabloquants. L'association avec des anesthésiques volatils halogénés avant une anesthésie requiert des mesures de précaution particulières, en raison du risque de poussée hypertensive préopératoire. En cas d'intervention chirurgicale programmée, il est recommandé d'interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention.

La prise d'antidépresseurs tricycliques est associée à un risque d'hypertension, de tachycardie et d'arythmies.

La résorption de la pseudoéphédrine peut augmenter en cas d'administration concomitante avec un médicament contenant de l'hydroxyde d'aluminium. L'administration de pseudoéphédrine à des patients traités par metformine accroît le risque d'hyperglycémie. La glycémie doit être régulièrement contrôlée en cas de traitement combiné. Lors de la prise de trazodone (250 mg par jour) après l'ingestion de pseudoéphédrine, les symptômes suivants ont été décrits : confusion, anxiété, panique et dépersonnalisation.

Des interactions entre la pseudoéphédrine, le linézolide, la méthyl dopa, le carbonate de sodium et le diflunisal ont été décrites.

La combinaison de Sinutab 500 mg/30 mg ou de Sinutab Forte 500 mg/ 60 mg avec des alcaloïdes issus de dérivés de l'ergot (dopaminergique ou vasoconstricteur) doit être évitée (par ex. dihydroergotamine, ergotamine, méthysergide, bromocriptine, cabergoline) en raison d'un risque accru de vasoconstriction et de crise d'hypertension.

Imputables au paracétamol :

Une interaction entre le paracétamol et les dérivés coumariniques est possible. Pour la majorité des patients, l'utilisation occasionnelle de paracétamol n'entraîne généralement aucun ou peu d'effet sur l'INR (International Normalised Ratio), pour les patients traités en permanence avec de la warfarine ; une discussion existe quant à la possibilité que le paracétamol renforce l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres dérivés coumariniques.

Dans tous les cas, la prise de plus de 2 g de paracétamol par jour pendant une période prolongée (plus d'une semaine) peut augmenter le risque d'hémorragies et nécessiter un contrôle régulier de l'INR.

En cas de surdosage, l'alcool, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine et l'isoniazide peuvent augmenter le risque d'atteinte hépatique. Il convient d'être particulièrement prudent et de

respecter la dose recommandée chez les enfants épileptiques traités par barbituriques, phénytoïne, carbamazépine ou lamotrigine.

Le paracétamol est largement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peuvent 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 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 pour ces patients ne peut absolument pas être dépassée (cf. rubrique 4.2, 4.4 et 4.9).
- Probenécide : 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 de l'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.
- Contraceptifs hormonaux / œstrogènes : diminution du taux plasmatique du paracétamol avec possibilité d'efficacité réduite, en conséquence de l'induction du métabolisme.
- Chloramphénicol : possible renforcement de la toxicité du chloramphénicol, en raison de l'inhibition du métabolisme hépatique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée sur l'utilisation combinée du paracétamol et de pseudoéphédrine chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Grossesse

Lors de l'administration de doses selon l'étiquette à la mère, le paracétamol passe dans le placenta déjà après 30 minutes jusqu'à arriver dans la circulation sanguine du fœtus et cela est effectivement métabolisé par la capacité de conjugaison fœtale avec le sulfate.

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes (avec plus de 1000 grossesses exposées) n'a pas montré de malformation ou de toxicité fœtale ou néonatale avec l'utilisation du paracétamol. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Chez l'être humain, l'utilisation de la pseudoéphédrine pendant la grossesse est associée à une fréquence accrue de gastroschisis (= anomalie de la paroi abdominale antérieure, s'accompagnant d'une hernie intestinale).

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 à des doses faibles (0,1 % à 1,85 % de la dose alimentaire ingérée), mais avec les doses thérapeutiques de Sinutab 500 mg/30 mg et Sinutab Forte 500 mg/60 mg, aucun effet n'est attendu pour le paracétamol chez les enfants allaités.

La pseudoéphédrine est distribuée et concentrée dans le lait maternel.

0,7 % max. d'une seule dose de 60 mg de pseudoéphédrine peut se retrouver dans le lait maternel pendant 24 heures. Les concentrations de pseudoéphédrine dans le lait sont 2 à 3 fois plus élevées que dans le plasma. Ce profil de concentration lait/plasma du médicament suggère une faible liaison des protéines, mais on ne dispose d'aucune donnée concernant la liaison de protéines avec le plasma chez les hommes. Les données des études menées auprès de mères allaitantes et qui ont pris 60 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures suggèrent que 2,2 à 6,7 % de la dose journalière maximale (240 mg) est transmise au bébé par une mère allaitante.

Ce produit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement, sauf si les avantages possibles du traitement pour la mère sont plus importants que les risques possibles pour le fœtus en développement ou le nourrisson allaité.

Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques adéquates disponibles concernant la fertilité masculine ou féminine. Les données concernant le paracétamol chez des animaux n'ont pas démontré d'effets indésirables aux doses recommandées chez l'homme. La pseudoéphédrine n'a pas eu d'effet négatif sur la fertilité chez les rats.

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

Le paracétamol n'exerce aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. On ignore si la combinaison paracétamol et pseudoéphédrine a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors de l'étude post-marketing sont décrits ci-dessous.

Les effets indésirables sont mentionnés avec leur fréquence selon la convention 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Un certain nombre d'effets indésirables ont été identifiés au cours des études cliniques aux fréquences énoncées ci-dessous. Certains effets indésirables ont cependant été signalés spontanément lors de l'utilisation post-commercialisation. Dans ces cas, aucune fréquence n'a pu être établie sur la base des données disponibles et celle-ci a donc été classée en tant que 'fréquence indéterminée'.

Des réactions indésirables aux médicaments contenant du paracétamol, de la pseudoéphédrine HCl ou une combinaison qui sont constatées au cours de l'étude post-marketing, à l'aide du nombre estimé de cas sur la base des messages spontanés :

Affections du système immunitaire

Très rare : réaction anaphylactique

Très rare : hypersensibilité

Quelques rares cas d'accidents allergiques ont été signalés, prenant la forme d'éruptions cutanées avec érythème ou urticaire et imposant l'arrêt du traitement. De très rares cas de thrombocytopenie ont également été signalés. Un œdème de Quincke a été rarement rapporté.

Très rarement, des cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.

Affections psychiatriques

Fréquent : nervosité

Fréquent : insomnie

Très rare : angoisse

Très rare : humeur euphorique

Fréquence indéterminée : hallucination

Fréquence indéterminée : hallucination, visuelle

Fréquence indéterminée : impatiences

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissement

Très rare : céphalée

Très rare : hyperactivité psychomotrice (dans la population pédiatrique)

Fréquence indéterminée : dysgueusie

Fréquence indéterminée : migraine.

Fréquence indéterminée : convulsions

Fréquence indéterminée : somnolence

Fréquence indéterminée : accident vasculaire cérébral^a

Fréquence indéterminée : paresthésie

Fréquence indéterminée : tremblement

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : neuropathie optique ischémique

Affections cardiaques

Très rare : arythmie

Très rare : palpitations

Très rare : tachycardie

Fréquence indéterminée : infarctus du myocarde ^a

Dans des cas rares, des patients ingérant des médicaments comportant de la pseudoéphédrine ont été victimes d'une hémorragie cérébrale. Il s'agissait souvent de patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou dans des cas d'overdose ou en combinaison avec des médicaments vasoconstricteurs.

Fréquence indéterminée : accidents ischémiques transitoires

Affections vasculaires

Parfois : hypertension

Affections gastro-intestinales

Fréquent : sécheresse buccale

Fréquent : nausées

Très rare : maux de ventre

Très rare : diarrhée

Très rare : vomissements

Fréquence indéterminée : colite ischémique

Affections hépatobiliaires

Des signes de toxicité hépatique ont été rapportés à la suite de traitements prolongés à doses élevées. La toxicité hépatique peut être potentialisée par l'alcool et les inducteurs des enzymes microsomiales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : angio-œdème

Très rare : prurit

Très rare : éruptions cutanées

Très rare : éruptions cutanées avec démangeaisons

Très rare : urticaire

Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : dysurie

Très rare : une rétention urinaire a été observée chez des hommes présentant une hypertrophie de la prostate, qui s'est avérée être un facteur prédisposant.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare : sensation de nervosité

Investigations

Très rare : augmentation des transaminases (chez certains patients qui ingèrent des doses de paracétamol selon l'étiquette, de légères augmentations des transaminases peuvent intervenir ; ces augmentations ne s'accompagnent pas d'insuffisance hépatique et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement ou après l'arrêt du paracétamol).

^a : Ces événements ont été signalés dans de très rares cas après la mise sur le marché. Une récente étude de sécurité post-autorisation (PASS) n'a pas fourni de preuve d'un risque accru d'infarctus du myocarde ou d'accident cérébrovasculaire à la suite de l'utilisation de vasoconstricteurs pour décongestion nasale, y compris la pseudoéphédrine.

Les effets indésirables suivants peuvent intervenir lors de la prise de paracétamol :

Classes de système d'organes	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie, leucopénie pancytopénie neutropénie anémie hémolytique, agranulocytose	anémie
Affections du système immunitaire	réactions allergiques	réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	choc anaphylactique
Affections du système nerveux	céphalée		
Affections gastro-intestinales	maux de ventre diarrhée nausées vomissements constipation		
Affections hépatobiliaires	diminution de la fonction hépatique insuffisance hépatique nécrose hépatique ictère	hépatotoxicité	hépatite
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	prurit rash transpiration angioedème urticaire	réactions cutanées sévères très rares	
Affections du rein et des voies urinaires		pyurie stérile (urine trouble)	néphropathies (néphrite interstitielle, nécrose tubulaire) avec utilisation à long terme de doses élevées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	étourdissements malaise		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	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 :

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (www.afmps.be ; adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, F -54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 247-85592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail :

pharmacovigilance@ms.etat.lu, Link : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>.

4.9 Surdosage

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 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.

Chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans), l'hépatotoxicité peut intervenir après une ingestion supérieure à 7,5 à 10 grammes dans une période de 8 heures ou moins. Les décès sont très rares (moins de 3-4 % des patients non traités) et sont rarement rapportés pour des surdosages de moins de 15 grammes. Chez les enfants (< 12 ans), un surdosage aigu de moins de 150 mg/kg n'est pas associé à une hépatotoxicité.

Les symptômes suivant rapidement un possible surdosage hépatotoxique peuvent être : anorexie, nausées, vomissements, diaphorèse, pâleur et un mal-être général. La preuve clinique et de laboratoire de l'hépatotoxicité s'avère seulement possible 48 à 72 heures après la prise.

La toxicité grave ou le décès est extrêmement rare après un surdosage aigu de paracétamol chez les jeunes enfants, probablement par la façon différente dont ils métabolisent le paracétamol.

Les événements cliniques suivants sont associés à un surdosage de paracétamol et peuvent être attendus en cas de surdosage, en ce compris des événements fatals par l'apparition soudaine d'une insuffisance hépatique ou de ses conséquences.

Effets non souhaités constatés lors d'un surdosage de paracétamol

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, maux de ventre surviennent généralement au cours des 24 premières heures.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Anorexie

Affections gastro-intestinales :

Vomissements, nausées, sensation ennuyeuse au niveau du ventre

Affections hépatobiliaires :

Nécrose hépatique, insuffisance hépatique grave, ictère, hépatomégalie, sensibilité du foie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Pâleur, hyperhidrose, mal-être

Études :

Hausse de la bilirubine dans le sang, des enzymes hépatiques, de l'INR (International Normalized Ratio), du temps de prothrombine, du taux de phosphate et du taux de lactate dans le sang.

Les événements cliniques suivants sont la conséquence d'une insuffisance hépatique aiguë et peuvent être fatals. Si ces événements se produisent dans le contexte d'une insuffisance hépatique aiguë concomitamment à un surdosage de paracétamol (adultes et adolescents : ≥ 12 ans : > 7,5 g dans les 8 heures ; enfants < 12 ans : > 150 mg/kg dans les 8 heures), il faut s'y attendre.

Un surdosage important (à partir de 10 g chez les adultes et 150 mg/kg chez les enfants) cause une hépatotoxicité importante, avec une cytolyse hépatique, résultant en une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent entraîner le coma et la mort. Par ailleurs, des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactate et de bilirubine sont constatés en combinaison avec un temps de prothrombine allongé (12 à 48 heures après l'administration).

Le taux d'hépatotoxicité peut être réduit en présence des facteurs de risque susmentionnés.

Conséquences probables d'une insuffisance hépatique aiguë concomitante à un surdosage de paracétamol

Infections et infestations :

Sepsis, infections fongiques et bactériennes

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie, thrombocytopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Hypoglycémie, hypophosphatémie, acidose métabolique, acidose lactique

Affections du système nerveux :

Coma (en cas de surdosage sévère de paracétamol ou d'autres médicaments), encéphalopathie, œdème cérébral

Affections cardiaques :

Cardiomyopathie

Affections vasculaires :

Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Insuffisance respiratoire

Affections gastro-intestinales :

Pancréatite, hémorragies gastro-intestinales

Affections du rein et des voies urinaires :

Insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Insuffisance de différents organes

Procédure d'urgence

- hospitalisation immédiate ;
- prélèvement sanguin pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol ;
- administration de l'antidote N-acétylcystéine, par voie intraveineuse ou orale, si possible avant la huitième heure suivant la prise ;
- administration de charbon actif, si dans l'heure suivant la prise ;
- traitement symptomatique.

Pseudoéphédrine

Un surdosage peut occasionner des nausées, des vomissements, des symptômes sympathicomimétiques comme stimulation du système nerveux central, insomnies, tremblements, mydriase, angoisse, excitation, hallucinations, attaques, palpitations, tachycardie, hypertension, bradycardie réflexe et troubles de la miction. D'autres effets peuvent être : accidents cérébrovasculaires, troubles du rythme, crise d'hypertension, hémorragie intracérébrale, infarctus du myocarde, psychoses, rhabdomyolyse, hypokaliémie et ischémie intestinale. Après un surdosage chez les enfants, on rapporte des épisodes de somnolence.

Traitement : transfert immédiat vers un hôpital. Élimination rapide du produit ingéré par lavage gastrique. Le traitement comprend également l'administration de charbon actif. Traitement symptomatique : contrôler l'hypertension par l'administration d'un alpha bloquant ; contrôler la tachycardie par l'administration d'un bêtabloquant. Traiter les convulsions par le diazépam (adultes : 10 mg IV ou IM ; enfants : 0,2-0,5 mg/kg par voie rectale). Soutien cardiorespiratoire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Décongestionnants à usage systémique, sympathomimétiques, code ATC : R01BA52.

Sinutab 500 mg/30 mg comprimés et Sinutab Forte 500 mg/60 mg comprimés sont une association composée de deux substances actives :

- Pseudoéphédrine : vasoconstricteur, alpha sympathicomimétique doté de propriétés bêta adrénergiques. La pseudoéphédrine exerce un effet décongestionnant sur les voies aériennes

supérieures. Elle possède également une activité sympathicomimétique directe et indirecte. La pseudoéphédrine est moins puissante que l'éphédrine en termes d'effet sur la tachycardie et d'augmentation de la tension artérielle systolique. C'est également un stimulant moins central que l'éphédrine.

- Paracétamol : analgésique et antipyrétique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pseudoéphédrine : L'effet décongestionnant survient 30 minutes après la prise et persiste environ 4 heures. La pseudoéphédrine est absorbée rapidement et complètement après administration orale. Chez l'homme, après une dose orale de 180 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1,5 heure après la prise. La demi-vie plasmatique, qui s'élève à environ 7 heures, est nettement réduite par l'acidification de l'urine et allongée par son alcalinisation. Dans le foie, la pseudoéphédrine est partiellement métabolisée par N-déméthylation en norpseudo-éphédrine (métabolite actif). Le médicament est éliminé par la voie rénale principalement sous forme inchangée (70 à 90 %), ainsi que sous forme de norpseudoéphédrine (1 %). La pseudoéphédrine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

Paracétamol : absorption intestinale rapide et quasi totale. Distribution rapide dans les compartiments liquidiens. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans un délai de 30 à 60 minutes. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable aux concentrations thérapeutiques normales, mais augmente avec la concentration. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures.

Métabolisme hépatique : le paracétamol suit deux voies métaboliques majeures. Il est éliminé par voie urinaire sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %), sous forme de métabolites liés à l'acide sulfurique (20 à 30 %), ainsi que sous forme inchangée (moins de 5 %). Par ailleurs, sous l'effet du cytochrome P450, une petite fraction (moins de 4 %) est transformée en un métabolite qui se conjugue avec le glutathion. En cas d'intoxication sévère, la concentration de ce métabolite augmente.

Des données récentes indiquent que le métabolisme du paracétamol ne paraît pas influencé par l'insuffisance hépatique. Le paracétamol est éliminé sous forme conjuguée ; la capacité de conjugaison n'est pas modifiée chez le sujet âgé.

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. Aucune donnée préclinique n'a été identifiée suggérant des résultats défavorables qui seraient pertinents pour l'homme.

Le paracétamol et la pseudoéphédrine ne sont pas cancérogènes, génotoxiques ou tératogènes, et les effets toxiques ne se produisent qu'à raison de quantités très supérieures aux doses thérapeutiques. Pour la pseudoéphédrine, les effets indésirables ont été attribués à une pharmacologie exagérée (activité sympathicomimétique).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sinutab 500 mg/30 mg comprimés

Glycolate d'amidon sodique – cellulose microcristalline – povidone - crospovidone – stéarate de magnésium – acide stéarique – amidon de maïs prégélatinisé

Sinutab Forte 500 mg/60 mg comprimés

Croscarmellose sodique – cellulose microcristalline – povidone - crospovidone – stéarate de magnésium – acide stéarique – amidon de maïs prégélatinisé

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Sinutab Forte 500 mg/60 mg : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Sinutab 500 mg/30 mg : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sinutab 500 mg/30 mg : comprimés à usage oral.

Emballage de 15 comprimés dans une plaquette en Alu/PVC.

Emballage de 30 comprimés dans une plaquette en Alu/PVC.

Sinutab Forte 500 mg/60 mg : comprimés à usage oral.

Emballage de 20 comprimés dans une plaquette en Alu/PVC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Johnson & Johnson Consumer NV/SA

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

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

Sinutab 500 mg/30 mg comprimés : BE240195

Sinutab Forte 500 mg/60 mg comprimés : BE240186

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

Date de première autorisation : 23 septembre 2002

Date de dernier renouvellement : 13 novembre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2020

Date de l'approbation du texte : 06/2020