Pharmacie SAINT-MARTIN

ANSM - Mis à jour le : 28/08/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HUMEXLIB PARACETAMOL CHLORPHENAMINE 500 mg/4 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 500,0 mg
Maléate de chlorphénamine..... 4,0 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux de l'adulte et de l'enfant de plus de 15 ans :

- de l'écoulement nasal clair et des larmoiements,
- des éternuements,
- des maux de tête et/ou fièvre.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif du maléate de chlorphénamine.

Posologie

La posologie usuelle est de 1 gélule, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 4 gélules par jour.

1 gélule contient 500 mg de paracétamol et 4 mg de maléate de chlorphénamine.

Pour l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, la posologie en paracétamol est de 1 g par prise et 3 g par jour.

Fréquence d'administration

1 gélule à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 4 gélules par jour.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

En cas de persistance de la fièvre ou de la douleur, la conduite de traitement à tenir devra être réévaluée.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à l'un des constituants de la gélule,
- insuffisance hépatocellulaire en raison de la présence de paracétamol,
- en raison de la présence de maléate de chlorphénamine :
  - risque de glaucome par fermeture de l'angle,
  - risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques.

En raison de la présence de maléate de chlorphénamine, ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite.

Mises en garde

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol ou de maléate de chlorphénamine dans la composition d'autres médicaments :

- Doses maximales recommandées en paracétamol chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (voir rubrique 4.9), sauf avis médical.
- La posologie maximum en maléate de chlorphénamine est de 4 mg par prise et de 16 mg par jour.

Précautions d'emploi

Liées au paracétamol :

L'excrétion du paracétamol et de ses métabolites s'effectue essentiellement dans les urines. En cas d'insuffisance rénale sévère, les prises doivent être espacées d'au moins 8 heures.

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-oxoproline urinaire, est recommandée.

Liées à la présence de maléate de chlorphénamine :

Le maléate de chlorphénamine doit être utilisé avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique,
- en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool (voir rubrique 4.5) pendant le traitement est déconseillée.

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

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

Liées au paracétamol

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées au maléate de chlorphénamine

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations déconseillées

+ Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du maléate de chlorphénamine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ 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).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

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. 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.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques et sédatives de la chlorphénamine.

Allaitement

Il existe un passage faible, mais réel, de la chlorphénamine dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

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

HUMEXLIB PARACETAMOL CHLORPHENAMINE 500 mg/4 mg, gélule a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer ce traitement le soir.

4.8. Effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité liées à l'un des composants de ce médicament.

Les effets indésirables identifiés lors d'essais cliniques et lors de l'utilisation post-commercialisation du maléate de chlorphénamine et du paracétamol ou de leur association sont décrits par classe de système organe dans les tableaux ci-dessous.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- Très fréquent (? 1/10)
- Fréquent (?1/100, < 1/10)
- Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)
- Rare (? 1/10000, < 1/1000)
- Très rare (< 1/10000)

- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

LIES A LA PRESENCE DE PARACETAMOL :

Classe de système organe	**Fréquence**	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Thrombopénies, leucopénie et neutropénie.
Affections du système immunitaire	Rare	Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, ?dème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Réactions cutanées graves.

LIES A LA PRESENCE DE CHLORPHENAMINE :

Les caractéristiques pharmacologiques de la chlorphénamine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf. Propriétés pharmacodynamiques) :

Classe de système organe	**Fréquence**	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Leucopénie, neutropénie. Thrombocytopénie. Anémie hémolytique.
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante. ?dème, plus rarement ?dème de Quincke. Choc anaphylactique.

Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement. Hypotension orthostatique. Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire. Troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé. Incoordination motrice, tremblements. Confusion mentale, hallucinations. Plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

Symptômes d'un surdosage en maléate de chlorphénamine : risque de convulsions, troubles de la conscience, coma.

Symptômes d'un surdosage en paracétamol : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-deshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

- Conduite d'urgence :
  - Transfert immédiat en milieu hospitalier.

- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage en paracétamol comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antalgique antipyrétique / Antihistaminique inhibiteur des récepteurs H1, code ATC : N : Système nerveux central / R : Système respiratoire.

Association d'un antalgique, le paracétamol, d'un antihistaminique, la chlorphénamine.

Maléate de chlorphénamine : antihistaminique H1, à structure propylamine, possédant une activité anticholinergique, à l'origine d'effets indésirables.

Les antihistaminiques H1 ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

Le passage de la barrière hémato-encéphalique est à l'origine d'effets sédatifs, de nature histaminergique et adrénolytique, cette dernière propriété pouvant aussi retentir sur un plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Paracétamol

Absorption : l'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution : le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuronoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P. 450, est la formation d'un intermédiaire réactif, (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Elimination : l'élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%). Moins de 5% est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures.

Variation physiopathologique :

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

Maléate de chlorphénamine

La biodisponibilité du maléate de chlorphénamine est comprise entre 25 et 50%. Il existe un effet de premier passage hépatique important.

Distribution : Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 6 heures, mais l'effet est maximal 6 heures après la prise. La durée de l'effet varie de 4 à 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 72%.

Le métabolisme est hépatique et conduit à un métabolite inactif par déméthylation.

L'élimination est rénale, avec une proportion comparable de produit éliminé sous forme inchangée ou métabolisée. La demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 25 heures.

Variations physiopathologiques :

- L'insuffisance hépatique ou rénale augmente la demi-vie du maléate de chlorphénamine.
- Le maléate de chlorphénamine traverse le placenta et passe dans le lait maternel.

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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Talc, carboxyméthylcellulose réticulée sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre.

Composition de l'enveloppe de la gélule :

Tête et corps bleu transparent : érythrosine - indigotine ? gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes PVC/aluminium :

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Plaquettes PVC/PE/PVdC/PE/PVC/aluminium :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8, 12 et 16 gélules sous plaquettes (PVC/aluminium).

8, 12 et 16 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

LABORATOIRES URGO HEALTHCARE
42 RUE DE LONGVIC
21300 CHENOVE

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

- 34009 224 543 8 2 : 8 gélules sous plaquettes (PVC/aluminium).
- 34009 224 544 4 3 : 12 gélules sous plaquettes (PVC/aluminium).
- 34009 333 598 8 1 : 16 gélules sous plaquettes (PVC/aluminium).
- 34009 303 025 1 4 : 8 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/aluminium)
- 34009 303 025 2 1 : 12 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/aluminium)
- 34009 303 025 3 8 : 16 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/aluminium)

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

Date de première autorisation : 7 février 1991
Date de dernier renouvellement : 7 février 2011 (durée illimitée)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.