

résumé des caractéristiques du produit

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dafalgan Plus Caféine 500 mg/65 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de paracétamol et 65 mg de caféine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés blancs et oblongs.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou de la fièvre chez l'adulte et l'enfant de 15 ans ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En général, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. Pour réduire le risque de surdosage, tous les médicaments, y compris ceux délivrés sans ordonnance, doivent être pris en tenant compte de la dose quotidienne maximale.

Adultes (y compris les personnes âgées) et adolescents âgés de 15 à 18 ans et pesant plus de 50 kg :

Poids corporel (âge approximatif)	Dose par administration	Interval d'administration	Dose quotidienne maximale
Entre 50 et 60 kg (à partir de 15 ans)	1 comprimé (500 mg de paracétamol + 65 mg de caféine)	Au minimum toutes les 4 à 6 heures	3 comprimés par jour (1500 mg de paracétamol + 195 mg de caféine)
60 kg et plus	1 à 2 comprimés (500 à 1000 mg de paracétamol + 65 à 130 mg de caféine)	Au minimum toutes les 4 à 6 heures	6 comprimés par jour (3000 mg de paracétamol + 390 mg de caféine)

L'intervalle entre les prises dépend des symptômes et de la dose quotidienne maximale.

En fonction de la réapparition des symptômes (fièvre et/ou douleur), une administration répétée est autorisée.

Il est cependant préférable d'attendre 6 heures pour prendre une seconde dose, et en aucun cas l'intervalle entre deux prises ne doit être inférieur à 4 heures.

Si la douleur persiste plus de 5 jours ou si la fièvre dure plus de 3 jours, ou bien si les symptômes s'aggravent ou que d'autres symptômes apparaissent, le patient doit arrêter le traitement et consulter un médecin.

résumé des caractéristiques du produit

Adultes pesant moins de 50 kg

La dose par administration est d'un comprimé (500 mg de paracétamol + 65 mg de caféine). L'intervalle minimum entre deux administrations est de 4 à 6 heures. La dose quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour (jusqu'à un maximum de 2 g de paracétamol par jour).

Population pédiatrique

Chez l'enfant, il est impératif de respecter la posologie définie en fonction du poids corporel et donc d'utiliser la présentation appropriée. Les âges approximatifs basés sur le poids corporel sont donnés à titre d'information.

CE PRODUIT N'EST PAS ADAPTÉ AUX ENFANTS ET AUX ADOLESCENTS DE MOINS DE 15 ANS ET PESANT MOINS DE 50 KG.

Insuffisance rénale :

Lors de l'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale, il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimal entre chaque prise à au moins 6 heures, sauf indication contraire d'un médecin. Voir le tableau ci-dessous :

Filtration glomérulaire	Dose
10 - 50 ml/min	1 comprimé toutes les 6 heures
<10 ml/min	1 comprimé toutes les 8 heures

Insuffisance hépatique : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou un syndrome de Gilbert, la dose doit être réduite ou l'intervalle entre les prises doit être prolongé.

La dose efficace quotidienne de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour (jusqu'à un maximum de 2 g de paracétamol/jour) dans les situations suivantes :

- Insuffisance hépatique légère à modérée, syndrome de Gilbert (ictère non hémolytique familial),
- Déshydratation,
- Malnutrition chronique,
- Alcoolisme chronique.

Personnes âgées :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. Cependant, il convient de prendre en compte que l'insuffisance rénale et/ou hépatique est plus fréquente chez les patients de plus de 65 ans.

Mode d'administration :

Voie orale.

Prenez le comprimé avec un verre d'eau sans le mâcher.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au paracétamol, à la caféine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation prolongée ou fréquente n'est pas recommandée (voir la section 4.2). Une utilisation à long terme, sauf sous surveillance médicale, peut être nuisible.

Si la douleur persiste pendant plus de 5 jours, ou la fièvre pendant plus de 3 jours, ou en cas d'efficacité insuffisante ou de survenue de tout autre signe, le traitement ne doit pas être poursuivi sans consulter un médecin.

Afin d'éviter le risque de surdosage de paracétamol :

- Vérifiez que d'autres médicaments ne contiennent pas de paracétamol (médicaments obtenus avec ou sans ordonnance).

résumé des caractéristiques du produit

- Respectez les doses maximales recommandées **sans dépasser le nombre maximal de comprimés par jour** (voir les sections 4.2 "tableau de posologie" et 4.9).

Prendre plusieurs doses quotidiennes en une fois peut gravement endommager le foie ; l'inconscience n'est pas toujours présente. Un avis médical immédiat doit être demandé en cas de surdosage, même si le patient se sent bien, en raison du risque de lésions hépatiques irréversibles (voir la section 4.9).

Facteurs de risque de troubles hépatiques :

Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas de facteurs de risque suivants pouvant diminuer le seuil de toxicité hépatique. La dose doit être ajustée et la dose quotidienne maximale ne doit absolument pas être dépassée chez ces patients (voir la section 4.2 et la section 4.5) :

- Poids corporel inférieur à 50 kg chez les adolescents et les adultes,
- Insuffisance rénale légère à sévère,
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée (y compris le syndrome de Gilbert),
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh>9),
- Hépatite aiguë,
- Traitement concomitant avec des médicaments affectant les fonctions hépatiques,
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase,
- Anémie hémolytique,
- Déshydratation,
- Abus d'alcool,
- Malnutrition chronique, anorexie, cachexie (faibles réserves de glutathion hépatique).

Le traitement doit être interrompu en cas de découverte d'une hépatite aiguë virale.

Les risques de surdosage sont plus importants chez les personnes ayant une maladie hépatique alcoolique non cirrhotique. La prudence est de rigueur dans les cas d'alcoolisme chronique. La dose quotidienne ne doit alors pas dépasser 2 grammes de paracétamol.

La consommation d'alcool est à éviter pendant le traitement par paracétamol.

Caféine

Le patient doit limiter l'utilisation de produits contenant de la caféine lors de la prise de Dafalgan Plus Caféine 500 mg/65 mg comprimés pelliculés car un excès de caféine peut causer de la nervosité, de l'irritabilité, de l'insomnie et parfois une accélération du rythme cardiaque.

Comme la caféine est naturellement présente dans le thé, le café et le chocolat, et dans certaines boissons gazeuses, il existe un risque de dépassement de la dose recommandée de 390 mg/jour de caféine (6 comprimés). Les patients doivent tenir compte des sources alimentaires et médicamenteuses de caféine et s'assurer qu'ils ne dépassent pas la dose indiquée.

Les quantités typiques de caféine issues de sources alimentaires sont les suivantes :

Café filtre : 50-100 mg/100 ml*

Café instantané et thé : 20-73 mg/100 ml*

Boissons gazeuses (cola) : 9-19 mg/100 ml*

Chocolat : 5-20 mg/100 ml

(*100 ml équivalent à environ 1 petite tasse de liquide)

Ne pas dépasser la dose indiquée de 3 g de paracétamol et 390 mg de caféine par jour.

Dafalgan Plus Caféine 500 mg/65 mg comprimés pelliculés doivent être administrés avec prudence aux patients atteints de goutte, d'hyperthyroïdie et d'arythmie.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Chez les adolescents traités par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association de ce médicament avec un autre antipyrétique n'est pas justifiée sauf en cas d'inefficacité.

résumé des caractéristiques du produit

La prudence est recommandée chez les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine, car une légère réaction à type de bronchospasme avec le paracétamol (réaction croisée) a été rapportée chez moins de 5 % des patients testés.

Acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE)

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et un sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

Céphalées par abus médicamenteux

Lorsque des analgésiques sont utilisés à long terme (>3 mois) chez des patients souffrant de céphalées chroniques, avec une administration tous les deux jours ou plus fréquemment, des céphalées peuvent se développer ou s'aggraver. La céphalée induite par la surutilisation d'analgésiques (MOH - Céphalée induite par la surutilisation de médicaments) ne doit pas être traitée en augmentant la dose. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue en consultation avec le médecin.

Réactions cutanées graves

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves. Les patients doivent être informés des premiers signes de ces réactions cutanées graves ; l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité nécessite l'arrêt du traitement.

Excipients à effet notable

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

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

Caféine

La phénylpropanolamine multiplie par 4 les concentrations plasmatiques de caféine. Il y a un risque d'événements indésirables additifs sur le système nerveux central (SNC). Des rapports isolés décrivent l'apparition d'une psychose aiguë lors de l'administration concomitante de caféine et de phénylpropanolamine.

La fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2, réduit nettement la clairance de la caféine. L'administration concomitante peut entraîner une intoxication à la caféine.

La ciprofloxacine réduit le métabolisme de la caféine, entraînant un doublement des concentrations plasmatiques de caféine.

Utiliser avec précaution

Norfloxacine : augmentation de la concentration plasmatique de caféine due à l'inhibition de son métabolisme hépatique par la norfloxacine.

La caféine, un stimulant du SNC, a un effet antagoniste sur l'action des sédatifs et des tranquillisants. La caféine peut augmenter l'effet tachycardisant de la phénylpropanolamine et d'autres médicaments sympathomimétiques.

La caféine peut augmenter la pression artérielle et contrer l'action hypotensive des bêta-bloquants tels que l'aténolol, le métoprolol, l'oxprénolol et le propranolol. Ce médicament ne doit pas être utilisé en même temps que les bêta-bloquants.

résumé des caractéristiques du produit

Le disulfirame diminue de moitié la clairance de la caféine. L'utilisation concomitante de disulfirame et de Dafalgan Plus Caféine 500 mg/65 mg comprimés pelliculés doit être évitée.

La caféine diminue l'effet vasodilatateur du dipyridamole injectable.

Le traitement par la caféine doit être interrompu au moins 5 jours avant un examen d'imagerie myocardique.

La consommation de café, de thé et de chocolat doit être évitée dans les 24 heures précédant l'examen.

Utiliser avec précaution

Enoxacine : augmentation des concentrations plasmatiques de caféine due à une diminution de son métabolisme hépatique, pouvant entraîner une excitation ou des hallucinations. L'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée.

Mexilétine : augmentation de la concentration plasmatique de caféine due à l'inhibition de son métabolisme hépatique par la mexilétine. A prendre en compte.

Associations à prendre en compte

Stiripentol : augmentation possible de la concentration plasmatique de caféine avec risque de surdosage, en raison de l'inhibition du métabolisme hépatique de la caféine.

Utiliser avec précaution

La caféine exerce une inhibition compétitive du métabolisme de la clozapine. Par conséquent, la clozapine et la caféine ne doivent pas être utilisées simultanément.

L'utilisation de carbonate de lithium et de caféine peut entraîner une légère diminution des taux sériques de lithium. Par conséquent, l'ingestion concomitante de caféine doit être évitée. En cas d'utilisation concomitante, le risque d'augmentation du lithium sérique lors de l'arrêt brutal de la caféine doit être pris en compte.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase peuvent augmenter les effets stimulants de la caféine.

Le méthoxsalène réduit la clairance de la caféine et peut augmenter les effets de la caféine.

La phénytoïne double la clairance de la caféine, bien que la caféine n'affecte pas le métabolisme de la phénytoïne.

L'acide pipémidique réduit la clairance de la caféine, augmentant ainsi les effets de la caféine.

La théophylline et la caféine partagent la même voie métabolique, ce qui entraîne une diminution des temps de clairance de la théophylline lorsqu'elle est utilisée en même temps que la caféine. L'utilisation concomitante doit être évitée.

Dans la mesure où la lévothyroxine, comme la caféine, peut augmenter la pression artérielle, ces deux substances actives ne doivent pas être utilisées en même temps.

L'éphédrine et la caféine interagissent pour produire des effets cardiovasculaires significatifs. Par conséquent, la caféine doit être évitée lors de la prise d'éphédrine.

Paracétamol

Les substances hépatotoxiques peuvent augmenter le risque d'accumulation et donc de surdosage de paracétamol. Le risque d'hépatotoxicité du paracétamol peut être augmenté par les médicaments inducteurs des enzymes microsomales hépatiques tels que les barbituriques, les antidépresseurs tricycliques et l'alcool.

résumé des caractéristiques du produit

Le probénécide réduit de près de moitié la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant par probénécide.

Le salicylamide peut prolonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

Le métoclopramide et la dompéridone accélèrent l'absorption du paracétamol.

La cholestyramine réduit l'absorption du paracétamol. Le paracétamol doit être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.

Le paracétamol peut affecter la pharmacocinétique du chloramphénicol. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de chloramphénicol en cas de traitement associant la prise de paracétamol avec une injection de chloramphénicol.

L'utilisation concomitante de paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) avec des anticoagulants oraux peut entraîner de légères variations des valeurs de l'INR. Dans ce cas, il convient de procéder à une surveillance accrue des valeurs de l'INR pendant la durée de cette association médicamenteuse et après son arrêt.

Interférence avec les analyses de laboratoire : le paracétamol peut affecter le dosage de l'acide urique par la méthode à l'acide phosphotungstique, et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose-oxydase-peroxydase.

L'isoniazide réduit la clairance du paracétamol de 20 %, avec possibilité de potentialisation de son action et/ou de sa toxicité, en inhibant son métabolisme hépatique. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue.

Le paracétamol diminue la biodisponibilité de la lamotrigine avec possibilité de réduction de son effet en raison de l'induction potentielle de son métabolisme hépatique.

L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner une neutropénie ou une hépatotoxicité. Cependant, ces effets n'ont pas été systématiquement signalés. L'utilisation chronique/répétée du paracétamol chez les patients sous zidovudine doit être évitée ; toutefois, si le paracétamol et la zidovudine doivent être utilisés de façon concomitante, le nombre de leucocytes et la fonction hépatique doivent être surveillés, en particulier chez les patients souffrant de malnutrition.

La prudence est conseillée lors de l'administration de paracétamol et de flucloxacilline de façon concomitante, car leur prise simultanée a été associée à l'acidose métabolique à trou anionique élevé, due à une acidose pyroglutamique, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque. (voir la rubrique 4.4)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dafalgan Plus Caféine 500 mg/65 mg comprimés pelliculés n'est pas recommandé pendant la grossesse en raison du risque accru de faible poids à la naissance et d'avortement spontané associé à la consommation de caféine.

Associé au 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.

Allaitement

De préférence, la prise de Dafalgan Plus Caféine 500 mg/65 mg comprimés pelliculés est à éviter

résumé des caractéristiques du produit

pendant l'allaitement. Si l'utilisation est jugée nécessaire, le médicament doit être administré juste après l'allaitement. La caféine peut avoir un effet stimulant sur les nourrissons allaités, mais elle n'a pas entraîné de toxicité importante chez ces enfants. Le paracétamol est excrété dans le lait maternel mais pas en quantité cliniquement significative.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'influence de Dafalgan Plus Caféine 500 mg/65 mg comprimés pelliculés sur la fertilité humaine.

En raison de son mécanisme d'action potentiel sur la cyclo-oxygénase et la synthèse des prostaglandines, le paracétamol pourrait affecter la fertilité des femmes, par un effet réversible sur l'ovulation.

Dans des études animales, des effets du paracétamol sur la fertilité masculine ont été observés. La pertinence de cet effet chez les humains est inconnue.

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

Dafalgan Plus Caféine 500 mg/65 mg comprimés pelliculés n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables, issus des données des essais cliniques réalisés, sont à la fois peu fréquents et secondaires à une faible exposition. Par conséquent, les événements indésirables rapportés après une vaste expérience post-commercialisation à la dose thérapeutique/autorisée sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence d'apparition.

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)

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des réactions indésirables associées au paracétamol

Classe 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	
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ¹		Réaction anaphylactique (y compris hypotension) ¹ , Choc anaphylactique ¹ , Angioœdème (œdème de Quincke) ¹
Affections du système nerveux	Maux de tête		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme
Troubles du métabolisme et de la			<u>Acidose métabolique à trou anionique élevé</u>

résumé des caractéristiques du produit

nutrition			
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, Diarrhée, Nausées, Vomissements, Constipation.		
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique, Nécrose hépatique, Jaunisse.	Hépatotoxicité	Hépatite, Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, Rash ¹ , Transpiration, Purpura ² , Urticaire ¹	Réactions cutanées graves ¹	
Affections du rein et des voies urinaires		Pyurie stérile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Vertiges, Malaise.		
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Surdosage/Intoxication		
¹ La survenue de ces effets nécessite l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. ² La survenue de cet effet nécessite l'arrêt immédiat du médicament. Le produit ne peut être réintroduit qu'après avis médical.			

Description des effets indésirables sélectionnés

Acidose métabolique à trou anionique élevé

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et prenant du paracétamol (voir rubrique 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion.

Réactions indésirables associées à la caféine :

Affections psychiatriques : Fréquent : Insomnie, agitation, anxiété

Affections du système nerveux : Fréquent : Nervosité, vertiges, maux de tête

Affections cardiaques : Fréquence inconnue : Palpitations, tachycardie

Affections gastro-intestinales : Fréquent : Troubles gastro-intestinaux

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquence inconnue : Irritabilité

Quand les doses recommandées sont combinées à la prise alimentaire de caféine, l'augmentation résultante de la dose de caféine peut majorer le risque d'effets indésirables liés à la caféine tels que nervosité, étourdissements, insomnie, agitation, anxiété, irritabilité, maux de tête, troubles gastro-intestinaux et palpitations.

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

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

résumé des caractéristiques du produit

4.9 Surdosage

Paracétamol

Il existe un risque de surdosage, en particulier chez les patients atteints de maladies du foie, chez les personnes souffrant d'alcoolisme chronique, chez les patients présentant une malnutrition chronique et chez ceux recevant des inducteurs enzymatiques. Le surdosage peut être fatal, en particulier dans ces cas.

L'hépatotoxicité survient souvent dans les 24 à 48 heures suivant l'administration. Un avis médical immédiat doit être demandé en cas de surdosage, même en l'absence de symptômes.

Symptômes

Les symptômes qui apparaissent généralement dans les premières 24 heures comprennent des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une pâleur, une sensation de malaise, des sueurs et des douleurs abdominales.

En cas de surdosage aigu de paracétamol chez les adultes ou les enfants, une hépatite cytolitique susceptible d'entraîner une nécrose complète et irréversible se produit, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant conduire au coma et à la mort. Simultanément, des niveaux élevés de transaminases hépatiques (AST, ALT), de lactate déshydrogénase et de bilirubine sont observés, ainsi qu'une diminution des taux de prothrombine qui peuvent apparaître de 12 à 48 heures après l'ingestion. Les symptômes cliniques des lésions hépatiques sont généralement évidents initialement après 1 à 2 jours et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite aiguë, des néphropathies et une pancytopenie.

Procédure d'urgence :

- Arrêter le traitement,
- Transfert immédiat à l'hôpital,
- Prélèvement sanguin pour déterminer la concentration initiale de paracétamol dans le plasma, mais pas avant 4 heures après l'ingestion de paracétamol,
- Élimination rapide du produit ingéré par lavage gastrique, suivi de l'administration de charbon actif (adsorbant) dans l'heure suivant l'ingestion,
- Administration de l'antidote N-acétylcystéine par voie intraveineuse ou orale, si possible, dans les 8 heures suivant l'ingestion,
- Un traitement symptomatique doit être mis en place,
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restauration complète de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une greffe de foie peut être nécessaire.

Caféine

Symptômes

Les symptômes courants comprennent l'anxiété, la nervosité, l'agitation, l'insomnie, l'excitation, les contractions musculaires, la confusion et les convulsions. En cas de fortes doses de caféine, une hyperglycémie pourrait également apparaître. Les symptômes cardiaques comprennent la tachycardie et l'arythmie cardiaque. Il faut noter que pour que des symptômes cliniquement significatifs de surdosage en caféine se produisent avec ce médicament, la quantité ingérée serait associée à une toxicité grave liée au paracétamol.

Prise en charge

Les symptômes de surdosage de caféine sont contrôlés en réduisant ou en arrêtant la prise de caféine. Les symptômes au niveau du SNC et les convulsions peuvent être traités avec des benzodiazépines ; la tachycardie supraventriculaire peut être contrôlée en utilisant des β -bloquants tels que le propranolol, administrés par voie intraveineuse.

résumé des caractéristiques du produit

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques ; Autres analgésiques et antipyrétiques ; Analides ; Paracétamol en association sauf aux psycholeptiques, code ATC : N02BE51.

Paracétamol

Analgésique :

Le mécanisme de l'action analgésique n'a pas été entièrement élucidé. Le paracétamol peut agir principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central (SNC) et, dans une moindre mesure, par une action périphérique en bloquant la génération d'impulsions douloureuses. L'action périphérique peut également être due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à l'inhibition de la synthèse ou des actions d'autres substances sensibilisant les récepteurs de la douleur à une stimulation mécanique ou chimique.

Antipyrétique :

Le paracétamol produit probablement une antipyréxie en agissant au niveau central sur le centre hypothalamique de thermorégulation pour produire une vasodilatation périphérique entraînant une circulation sanguine accrue à travers la peau, une sudation et une perte de chaleur. L'action centrale implique probablement l'inhibition de la synthèse des prostaglandines dans l'hypothalamus.

Caféine

Stimulant du système nerveux central :

La caféine stimule tous les niveaux du SNC, bien que ses effets corticaux soient plus faibles et plus courts que ceux des amphétamines.

Adjuvant analgésique :

La caféine produit une vasoconstriction cérébrale avec une diminution concomitante du débit sanguin cérébral et de la tension d'oxygène du cerveau. On pense que la caféine aide à soulager les maux de tête en accélérant l'action et/ou en permettant un soulagement accru de la douleur avec des doses plus faibles d'analgésique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Paracétamol

Absorption

Le paracétamol est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal et est distribué de manière relativement uniforme dans la plupart des fluides corporels, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes environ 30 minutes à 2 heures après l'ingestion.

Distribution

Il est métabolisé dans le foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après sa conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

Il est excrété dans l'urine principalement sous forme de sulfoconjugués et de glycuconjugués. Moins de 5 % est excrété sous forme inchangée. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sous forme sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination varie d'environ 1 à 4 heures.

résumé des caractéristiques du produit

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable aux concentrations thérapeutiques habituelles mais s'accroît avec l'augmentation des concentrations.

Un métabolite hydroxylé mineur, généralement produit en très petites quantités par des oxydases à fonction mixte dans le foie et qui est détoxifié par conjugaison avec le glutathion hépatique, peut s'accumuler après un surdosage de paracétamol et provoquer des lésions hépatiques.

Variations physiopathologiques

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.

Caféine

Absorption

La caféine est absorbée rapidement après administration orale et est largement distribuée dans tout le corps. La caféine est presque entièrement métabolisée par oxydation, déméthylation et acétylation.

Distribution

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en une heure et la demi-vie plasmatique est d'environ 3,5 heures. 65 à 80 % de la caféine administrée est excrétée dans l'urine sous forme d'acide 1-méthylurique et de 1-méthylxanthine.

Élimination

Elle est excrétée dans l'urine sous forme d'acide 1-méthylurique, de 1-méthylxanthine, de 7-méthylxanthine, de 1,7-diméthylxanthine (paraxanthine), de 5-acétylamino-6-formylamino-3-méthyluracile (AFMU) et d'autres métabolites avec seulement 1 % sous forme inchangée.

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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon prégélatinisé,
Povidone,
Crospovidone,
Acide stéarique,
Cellulose microcristalline,
Silice colloïdale anhydre,
Croscarmellose sodique,
Stéarate de magnésium,

Pelliculage :

Opadry II 85F18422 (alcool polyvinylique, macrogols, talc, dioxyde de titane).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

résumé des caractéristiques du produit

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC opaque 250 µm/PVDC 80 g/m² - Alu 20 µm dans une boîte en carton, contenant 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 32 comprimés.

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 MARCHE

UPSA SAS
3, Rue Joseph Monier
92500 Rueil-Malmaison
France

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

BE530604

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

Date de première autorisation : 04 mai 2018
Date du dernier renouvellement: 30 juin 2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2025

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATIONS DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.