RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 22/05/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DALFEINE, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 500 mg
Caféine..... 65 mg

Pour un comprimé pelliculé

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 des états fébriles chez les adultes et les enfants de 15 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible.

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

Poids (âge)	**Dose** par administration	**Intervalle** minimum entre chaque administration	**Dose journalière** maximale
Adolescents et adultes entre > 50 et 60 kg (à partir de 15 ans)	**1 comprimé** soit 500 mg paracétamol + 65 mg caféine	**4 à 6 heures selon les besoins**	**3 comprimés par jour** soit 1500 mg paracétamol + 195 mg caféine
Adolescents et adultes > 60 kg (à partir de 15 ans)	**1 à 2 comprimés** soit 500 à 1000 mg paracétamol + 65 à 130 mg caféine	**4 à 6 heures selon les besoins**	**6 comprimés par jour** soit 3000 mg paracétamol + 390 mg caféine

L'intervalle de dose spécifique 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.

Elle ne devrait cependant jamais être administrée à un intervalle inférieur à 6 heures et en aucun cas inférieure à 4 heures.

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

Population pédiatrique

Adolescents de 15 à 18 ans et pesant plus de 50 kg : posologie identique à celle des adultes.

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

Le produit n'est pas adapté aux enfants de moins de 15 ans.

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 » :

10 - 50 ml / min	1 comprimé toutes les 6 heures,
< 10 ml / min	1 comprimé toutes les 8 heures.

Fonction hépatique altérée :

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

- Adultes ou adolescents pesant moins de 50 kg,
- Insuffisance hépatique légère ou modérée, syndrome de Gilbert (ictère non hémolytique familial),
- Déshydratation,
- Malnutrition chronique,
- Alcoolisme chronique.

Populations particulières :

Sauf avis médical.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés sont à avaler entiers avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol et de caféine dans la composition d'autres médicaments (médicaments obtenus avec ou sans prescription) ou de sources alimentaires.
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

La dose totale quotidienne maximale de **paracétamol ne doit pas excéder** (voir rubrique 4.9) :

- **3 g par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 60 kg.**

La dose totale quotidienne maximale de **caféine ne doit pas excéder** (voir rubrique 4.9) :

- **390 mg chez l'adulte et l’adolescent de plus de 60 kg.**

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

Le patient doit limiter l'utilisation de produits contenant de la caféine lors de la prise de DALFEINE, comprimé pelliculé car l'excès de caféine peut causer de la nervosité, de l'irritabilité, de l'insomnie et parfois des battements cardiaques rapides.

Comme la caféine se trouve naturellement dans le thé, le café et le chocolat, et dans certaines boissons gazeuses, il est possible que les utilisateurs consomment plus de 390 mg de caféine (6 comprimés) par jour. Les patients doivent tenir compte des sources alimentaires et autres sources médicales de caféine et s'assurer qu'ils ne dépassent pas la dose indiquée.

Les quantités typiques de caféine disponibles à partir de sources alimentaires sont :

Café infusé ; 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 équivaut à environ 1 petite tasse de liquide)

L'utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut être dangereuse.

Il doit être conseillé aux patients de ne pas prendre d'autres produits contenant du paracétamol en même temps.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent, consultez votre médecin.

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

Un avis médical immédiat doit être demandé en cas de surdosage, même si vous vous sentez bien, en raison du risque de lésions hépatiques graves et retardées.

La prise de plusieurs doses quotidiennes en une fois peut gravement endommager le foie ; dans ce cas, il n’y a pas de perte de conscience. Cependant, une assistance médicale doit être recherchée immédiatement.

Précautions d’emploi

Une attention particulière est conseillée lors de l’administration de paracétamol aux patients présentant une insuffisance rénale légère et sévère, une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée (y compris le syndrome de Gilbert), une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh > 9), une hépatite aiguë, un traitement concomitant par des médicaments affectant les fonctions hépatiques, une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, une anémie hémolytique, une déshydratation, un abus d'alcool et une malnutrition chronique (voir rubrique 4.2).

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. Dans de tels cas, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 2 grammes.

L'ingestion d’alcool doit être évitée pendant le traitement par le paracétamol.

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

La prudence est recommandée chez les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine, car un bronchospasme léger lié au paracétamol (réaction croisée) a été rapporté chez moins de 5 % des patients testés.

DALFEINE, comprimé pelliculé doit être administré avec prudence aux patients souffrant de goutte, d'hyperthyroïdie et d'arythmie.

En général, la prise des médicaments contenant du paracétamol ne doit pas dépasser quelques jours et à faible dose sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

Ce médicament contient moins d’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

CAFEINE

La phénylpropanolamine augmente les concentrations plasmatiques de caféine de quatre fois. Un risque d'effets indésirables sur le SNC est possible. Des rapports isolés décrivent le développement d'une psychose aiguë lorsque la caféine est administrée avec de la phénylpropanolamine.

La fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP 1 A2, 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 une augmentation de deux fois 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 tension 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 bêtabloquants.

Le disulfirame diminue la clairance de la caféine jusqu'à 50 %. L'utilisation concomitante de disulfirame et de DALFEINE, comprimé pelliculé doit être évitée.

Dipyridamole : dipyridamole injectable : diminution de l'effet vasodilatateur du dipyridamole.

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

La consommation de café, de thé et de chocolat doit être évitée dans les 24 heures précédant le test.

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 ainsi pas recommandée.

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

Associations à prendre en compte

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

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 methoxsalen 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, améliorant 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.

La lévothyroxine, comme la caféine peut augmenter la pression artérielle, et donc 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.

PARACETAMOL

Les substances hépatotoxiques peuvent augmenter la possibilité d'accumulation de paracétamol et de surdosage. Le risque d'hépatotoxicité du paracétamol peut être augmenté par des médicaments qui induisent des enzymes microsomiques hépatiques telles que les barbituriques, les antidépresseurs tricycliques et l'alcool.

Le probénécide diminue presque par deux la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronidique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant par le probénécide.

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

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

La cholestyramine réduit l'absorption du paracétamol.

Le paracétamol peut affecter la pharmacocinétique du chloramphénicol. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques de chloramphénicol en cas d'association de paracétamol avec un traitement par 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, une surveillance accrue des valeurs de l'INR doit être effectuée pendant la durée de la combinaison et après son arrêt.

Interférence avec les tests de laboratoire : le paracétamol peut affecter les tests d'acide urique par l'acide phosphorique de wolframatop, et les tests de glycémie par la glucose-oxydase-peroxydase.

L'isoniazide réduit la clairance du paracétamol de 20 %, avec une potentialisation possible de son action et/ou de sa toxicité, en inhibant son métabolisme dans le foie. La pertinence clinique est inconnue.

Le paracétamol diminue la biodisponibilité de la lamotrigine avec une réduction possible de son effet en raison de l'induction possible de son métabolisme dans le foie.

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 du paracétamol en doses multiples / chroniques chez les patients sous zidovudine doit être évitée ; toutefois, si le paracétamol et la zidovudine doivent être administrés en concomitance, une numération leucocytaire et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués, en particulier chez les patients malnutris.

La prudence est recommandée lorsque le paracétamol est administré de façon concomitante avec la flucloxacilline en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion tel qu'une insuffisance rénale sévère, un sepsis, une malnutrition ou un alcoolisme chronique. Une surveillance étroite est recommandée afin de détecter l'apparition de AMTAE, par la recherche de la 5-oxoproline urinaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DALFEINE, comprimé pelliculé 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.

Lié au paracétamol :

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité foetale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants.

Allaitement

De préférence, la prise de DALFEINE, comprimé pelliculé est à éviter 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 une toxicité importante de la caféine n'a pas été observée chez les nourrissons allaités. 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 DALFEINE, comprimé pelliculé sur la fertilité humaine.

Lié au paracétamol :

En raison de son mécanisme d'action potentiel sur la synthèse des cyclo-oxygénases 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

DALFEINE, comprimé pelliculé n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés à partir des données d'essais cliniques historiques sont peu fréquents et ne nécessitent qu'une exposition minimale des patients. En conséquence, les effets indésirables rapportés après une

vaste expérience post-commercialisation à la dose thérapeutique / mentionnée sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1000, <1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000 y compris les rapports isolés) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Troubles du système sanguin et lymphatique

Très rare : Thrombocytopénie, agranulocytose

Troubles du système immunitaire

Rare : Réaction anaphylactique, dermatite allergique, éruption cutanée, œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique

Troubles psychiatriques

Fréquent : Insomnie, agitation, anxiété

Troubles du système nerveux

Fréquent : Nervosité, vertiges, maux de tête

Troubles cardiaques

Fréquence indéterminée : Palpitations, tachycardie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Très rare : Bronchospasme

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : Trouble gastro-intestinal

Troubles hépatobiliaires

Très rare : Fonction hépatique anormale, augmentation des transaminases

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : réactions cutanées graves. Leur survenue impose l'arrêt du traitement.

Troubles généraux et conditions du site d'administration

Fréquence indéterminée : Irritabilité

Lorsque la posologie recommandée est associée à un apport alimentaire en caféine, la dose supérieure de caféine peut augmenter 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 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

PARACETAMOL

Des lésions hépatiques sont possibles chez les adultes qui ont pris 10 g ou plus de paracétamol.

L'ingestion de 5 g ou plus de paracétamol peut entraîner des lésions hépatiques si le patient présente des facteurs de risque (voir ci-dessous).

Facteurs de risque

- Si le patient est soumis à un traitement à long terme avec la carbamazépine, le phénobarbitone, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis ou d'autres médicaments qui induisent des enzymes de foie.

Ou

- Si le patient consomme régulièrement de l'éthanol au-delà des quantités recommandées.

Ou

- Si le patient est susceptible de présenter une diminution en glutathion par exemple : troubles de l'alimentation, fibrose kystique, infection par le VIH, dénutrition, cachexie.

Symptômes

Les symptômes du surdosage de paracétamol dans les premières 24 heures sont la pâleur, les nausées, les vomissements, l'anorexie et les douleurs abdominales. Les lésions hépatiques peuvent apparaître de 12 à 48 heures après l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et de l'acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication sévère, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, une hémorragie, une hypoglycémie, un œdème cérébral et la mort.

L'insuffisance rénale aiguë avec nécrose aiguë des tubules rénaux, fortement suggérée par une douleur dorsale, l'hématurie et la protéinurie, peut se développer même en l'absence de lésions hépatiques sévères. Des arythmies cardiaques et une pancréatite ont été rapportées.

Traitement

Un traitement immédiat est essentiel dans la gestion du surdosage de paracétamol. En dépit d'un manque de symptômes précoces significatifs, les patients doivent être immédiatement envoyés à l'hôpital pour des soins médicaux immédiats. Les symptômes peuvent se limiter à des nausées ou des vomissements et ne pas refléter la gravité d'un surdosage ou le risque de lésion d'un organe. La prise en charge doit être conforme aux directives de traitement établies.

Un traitement au charbon actif doit être envisagé dans l'heure après le surdosage. La concentration de paracétamol dans le plasma doit être mesurée 4 heures ou plus après l'ingestion (les concentrations antérieures ne sont pas fiables).

Le traitement par N-acétylcystéine peut être utilisé jusqu'à 24 heures après l'ingestion de paracétamol, cependant, l'effet protecteur maximal est obtenu jusqu'à 8 heures après l'ingestion. L'efficacité de l'antidote diminue fortement après cette période. Si nécessaire, le patient doit recevoir de la N-acétylcystéine par voie intraveineuse, conformément au schéma posologique établi.

Si le vomissement n'est pas un problème, la méthionine par voie orale peut constituer une solution de rechange appropriée pour les régions éloignées, à l'extérieur de l'hôpital, pourvu qu'elle soit administrée dans les 10 à 12 heures suivant le surdosage. Il y a peu de preuves que le lavage gastrique sera bénéfique pour un patient chez qui le paracétamol est la seule substance ingérée.

La prise en charge des patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave au-delà de 24 h après l'ingestion doit être discutée avec le centre anti-poison ou un service d'hépatologie.

CAFEINE

Symptômes

Les symptômes courants comprennent l'anxiété, la nervosité, l'agitation, l'insomnie, l'excitation, les contractions musculaires, la confusion, les convulsions. Pour une consommation élevée de caféine, l'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 apparaissent avec ce médicament, la quantité ingérée serait associée à une toxicité grave liée au paracétamol.

Traitement

Les symptômes de surdosage de caféine sont contrôlés en réduisant ou en arrêtant l'apport en caféine.

Les symptômes du SNC et les convulsions peuvent être traités avec des benzodiazépines ; la tachycardie supraventriculaire peut être contrôlée en utilisant des ß-bloquants tels que le propranolol, administrés par voie intraveineuse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques-Anilides ; Paracétamol, associations excluant psycholeptiques ; code ATC : N02BE51.

PARACETAMOL

Analgésique :

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

Antipyrétique :

L'effet antipyrétique du paracétamol est probablement dû à une action sur le centre hypothalamique thermorégulateur qui entraîne une vasodilatation périphérique responsable d'une augmentation du flux sanguin à travers la peau, d'une sudation et d'une perte de chaleur. L'action centrale implique probablement une inhibition de la synthèse des prostaglandines au sein de l'hypothalamus.

CAFEINE

Stimulant du système nerveux central :

La caféine stimule tous les niveaux du SNC, bien que ses effets corticaux soient plus faibles et de durée plus courte 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. Il est suggéré que la caféine aide à soulager les maux de tête en offrant un début d'action plus rapide et/ou un soulagement accru de la douleur avec des doses plus faibles d'analgésique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

PARACETAMOL

Absorption

Le paracétamol est facilement 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 principales voies métaboliques sont la glucuronidation et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable avec une posologie supérieure aux doses thérapeutiques. Une voie secondaire, catalysée par le cytochrome P 450, 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 l'acide mercaptopurique. D'autre part, 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 glycuroconjugués. Une quantité inférieure à 5 % est excrétée sous forme de paracétamol intact. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme conjuguée au glucuronide (60 à 80 %) et sous forme de sulfate conjugué (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination varie d'environ 1 à 4 heures. La liaison plasma-protéine est négligeable aux concentrations thérapeutiques usuelles mais augmente avec des concentrations croissantes.

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.

CAFEINE

Absorption

La caféine est absorbée facilement après l'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 % inchangé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Lié au paracétamol

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

Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur en plus de celles déjà couvertes dans d'autres sections du RCP.

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 (E171)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC opaque 250 ?m / PVDC 80 g/m^2 - Alu 20 ?m dans une boîte en carton, contenant 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 34009 301 682 2 6 : Boîte de 4 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 301 682 4 0 : Boîte de 6 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 301 682 5 7 : Boîte de 8 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 301 682 6 4 : Boîte de 10 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 301 682 7 1 : Boîte de 12 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 301 682 8 8 : Boîte de 14 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 301 682 9 5 : Boîte de 16 comprimés sous plaquettes thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}
Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

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.