ANSM - Mis à jour le : 30/05/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLARADOL 500 mg CAFEINE, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol ..... 500 mg
Caféine ..... 50 mg

Pour un comprimé.

Excipient(s) à effet notoire : sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d?administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

Posologie

RESERVE A L?ADULTE ET A L?ENFANT DE PLUS DE 50 KG (A PARTIR DE 15 ANS) en raison de la présence de caféine.

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n?est généralement pas nécessaire de dépasser 3 grammes de paracétamol par jour, soit 6 comprimés.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu?à 4 grammes par jour, soit 8 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées : voir rubrique 4.4 Mises en garde.

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d?éviter les oscillations de douleur et/ou de fièvre : chez l?adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale

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. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés.

4.3. Contre-indications

Ce médicament n'est pas adapté à l'enfant (moins de 15 ans) en raison de sa teneur en caféine.

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

Insuffisance hépatocellulaire sévère (score de Child-Pugh > 9).

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 dans la composition d'autres médicaments.

Doses maximales recommandées:

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg (à partir de 15 ans), LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).

Précautions d'emploi

En raison de la présence de caféine, ce médicament peut entraîner une insomnie, il ne doit pas être pris en fin de journée.

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.

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

Liées à la caféine:

Associations déconseillées

+ Enoxacine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine pouvant entraîner excitation et hallucinations par diminution de son métabolisme hépatique.

Associations à prendre en compte

+ Ciprofloxacine, norfloxacine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine par diminution de son métabolisme hépatique.

+ Lithium

En cas d?arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine, risque d?augmentation de la lithémie.

+ Mexilétine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par inhibition de son métabolisme hépatique par la méxilétine.

Associations faisant l'objet de précautions d?emploi

+ Stiripentol

Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la caféine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Liées au paracétamol:

Associations faisant l'objet de précautions d?emploi

+**Antivitamines K**

Risque d?augmentation de l?effet de l?antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l?INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l?antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Autres interactions liées à la présence de paracétamol :

Les médicaments conduisant à un retard de la vidange gastrique peuvent conduire à une absorption plus lente du paracétamol et de ce fait à un délai d?action retardé.

Les médicaments conduisant à une accélération de la vidange gastrique (par exemple métoclopramide), peuvent conduire à une absorption plus rapide du paracétamol et de ce fait à un délai d?action plus rapide.

L?utilisation concomitante de médicaments qui provoquent une induction des enzymes hépatiques, par exemple certains médicaments hypnotiques et antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine etc.) ou la rifampicine peuvent conduire à des lésions hépatiques, même à des doses de paracétamol qui seraient par ailleurs sans risque. En cas de consommation excessive d?alcool, la prise de paracétamol, même à des doses thérapeutiques, peut conduire à des lésions hépatiques.

Les effets des médicaments suivants sont intensifiés : l?association avec le chloramphénicol peut prolonger sa demi-vie et ainsi potentiellement augmenter sa toxicité.

Le tropisétron et le granisétron, des antagonistes aux récepteurs 5HT-3 à la sérotonine, peuvent totalement inhiber l?effet analgésique du paracétamol en raison d?une interaction pharmacodynamique.

L?utilisation concomitante de paracétamol et d?AZT (zidovudine) augmente la tendance vers une réduction de la numération sanguine en globules blancs (neutropénie). Aussi le paracétamol ne doit pas être pris en association avec l?AZT, sauf sur avis médical.

Il est préférable d?éviter un traitement continu combiné avec plus d?un analgésique ; il existe peu de preuves d?un bénéfice supplémentaire pour le patient, et l?incidence des effets secondaires est généralement additive.

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).

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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

DONNEES LIEES AU PARACETAMOL

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l?absence de toute malformation ou de toute toxicité f?tale/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.

Le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, mais doit être uniquement pris sur avis médical.

Il n?est pas recommandé d?utiliser le paracétamol sur une période prolongée, à hautes doses ou en association avec d?autres médicaments durant la grossesse, dans la mesure où son utilisation sûre dans ces conditions n?a pas été confirmée.

DONNES LIEES A LA CAFEINE

Les études épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif dû à la caféine. En fin de grossesse à fortes doses, la caféine est susceptible de provoquer une arythmie cardiaque f?tale ou néonatale.

En conséquence, l'utilisation de la caféine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

Données liées au paracétamol

Le paracétamol passe dans le lait maternel en petites quantités. Bien qu?aucun effet indésirable n?ait été observé jusqu?à présent, le paracétamol doit être utilisé pendant l?allaitement sur avis médical.

Données liées à la caféine

La caféine passe dans le lait maternel et la concentration maximale s'observe 1 à 2 heures après la prise. La demi-vie de la caféine est considérablement augmentée chez le nouveau-né allaité, d'un facteur 15 environ.

Des doses répétées et importantes de caféine peuvent provoquer l'apparition d'agitation et d'irritabilité chez l'enfant allaité.

La dose maximale de caféine, susceptible de ne pas avoir de retentissement chez l'enfant, est de 100 à 200 mg par jour environ (soit une à deux tasses de café).

En conséquence:

Si la prise de ce médicament apparaît indispensable, il convient de ne pas dépasser cette dose, apports alimentaires inclus, tout en espaçant les prises au maximum;

Le médicament sera pris juste après la tétée.

Fertilité

Données liées au paracétamol :

Les données sont limitées sur le fait que les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase ou la synthèse de prostaglandines pourraient altérer la fertilité des femmes, par un effet sur l?ovulation, réversible à l?arrêt du traitement. Le paracétamol étant suspecté d?inhiber la synthèse des prostaglandines, il est possible qu?il puisse altérer la fertilité, bien que cela n?ait pas été démontré.

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

Certains patients utilisant du paracétamol peuvent présenter des vertiges ou une somnolence. Les patients doivent être prudents s?ils pratiquent des activités qui nécessitent de la vigilance.

4.8. Effets indésirables

Liés au paracétamol

Les effets indésirables listés sont basés sur des déclarations spontanées, aussi une organisation suivant les catégories de fréquence des CIOMS III n?est pas possible.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Modifications de la numération sanguine, notamment thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, leucopénie, et pancytopénie.

Affections gastro-intestinales

Nausée, vomissements, maux d?estomac, diarrhée et douleur abdominale.

Affections hépatobiliaires

Atteinte hépatique, hépatite, insuffisance hépatique dose-dépendante, nécrose hépatique (y compris d?issue fatale). Une utilisation chronique non conforme peut conduire à une fibrose hépatique, une cirrhose hépatique, y compris d?issue fatale (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, réaction anaphylactique, et choc anaphylactique.

Affections du système nerveux

Vertiges, somnolence.

Affections du rein et des voies urinaires

Atteinte rénale en particulier en cas de surdosage.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasme et asthme, notamment syndrome d?asthme analgésique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.

Rash, prurit, urticaire, ?dème allergique et angioedème, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, érythème pigmenté fixe, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (y compris d?issue fatale)

Liés à la caféine

Possibilité d'excitation, d'insomnies, de 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 : www.signalement-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) chez qui elle peut être mortelle. En cas de surdosage de paracétamol, il faut contacter un médecin ou un centre anti-poison immédiatement.

Toxicité aiguë au paracétamol

L?effet le plus important de l?intoxication aiguë du paracétamol est l?hépatotoxicité : les lésions hépatocellulaires sont causées par la liaison des métabolites réactifs du paracétamol aux protéines cellulaires hépatiques. A des doses thérapeutiques, ces métabolites sont liés par le glutathion, et forment des conjugués non toxiques. Dans le cas d?un surdosage massif, l?approvisionnement du foie en donneurs de groupement ?SH (qui favorise la formation de glutathion) est épuisé, les métabolites toxiques s?accumulent et provoquent une nécrose cellulaire hépatique, résultant en une altération de la fonction hépatique progressant vers un coma hépatique. Une atteinte rénale suite à une nécrose des tubules rénaux a aussi été décrite de façon indépendante.

Le seuil de surdosage peut être abaissé chez les patients prenant certains médicaments ou de l?alcool, ou qui sont sérieusement dénutris.

Toxicité chronique au paracétamol

La toxicité chronique inclut diverses atteintes hépatiques (voir « Symptômes d?intoxication »). Les données relatives à la toxicité chronique et en particulier à la néphrotoxicité du paracétamol sont controversées. Il convient d?accorder de l?importance à la possible influence sur la numération sanguine périphérique lors d?une utilisation chronique.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales, transpiration et malaise général apparaissent généralement dans les 24 premières heures. L?état du patient peut s?améliorer dans les 24 à 48 heures, bien que les symptômes puissent ne pas disparaître complètement.

La taille du foie augmente rapidement, les transaminases et la bilirubine sont élevées, le temps de prothrombine devient pathologique, le débit urinaire chute, une légère azotémie peut se développer. Une hypokaliémie et une acidose métabolique (notamment une acidose lactique) peuvent aussi se développer dans le cadre d?un surdosage aigu et/ou chronique. Les manifestations cliniques fréquentes après 3 à 5 jours sont : jaunisse, fièvre, foetor hépatique, diathèse hémorragique, hypoglycémie, et insuffisance hépatique. Une insuffisance hépatique peut progresser vers tous les stades d?encéphalopathie hépatique, vers un ?dème cérébral, et le décès.

Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose aiguë des tubules rénaux, fortement évoquée par une douleur dorsale, une hématurie et une protéinurie, pouvant se développer même en l?absence d?atteinte hépatique sévère.

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-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître

12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence

Des soins intensifs médicaux avec surveillance étroite des signes vitaux, des examens de laboratoire et de l?état circulatoire doivent généralement être initiés :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier. Une assistance médicale rapide est critique aussi bien pour les adultes que pour les enfants, même si aucun signe ou symptôme n?est apparent.

- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.

- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique (dans les six premières heures).

- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine, donneur de groupements ?SH (ou méthionine, cystéamine) par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure, dans la mesure où ils conjuguent les métabolites réactifs et de ce fait contribuent à leur détoxification normale. La N-acétylcystéine peut être protectrice jusqu?à un certain degré jusqu?à 48 heures après l?ingestion.

- Traitement symptomatique.

Une hémodialyse et une hémoperfusion contribuent à l?élimination du produit

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTALGIQUE, ANTIPYRETIQUE, (N. Système nerveux central)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Du 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.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison 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.

Élimination

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 est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance à 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.

De la caféine

La caféine est rapidement et complètement absorbée. Ses concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes entre quelques minutes et 60 minutes après ingestion. Elle est métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire.

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

Amidon de maïs prégélatinisé, caféine, amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, oxyde d'aluminium, stéarate de sodium, glycolate d'amidon sodique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).

6.6. Précautions particulières d?élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEOFARMA S.R.L.
VIA F.LLI CERVI, 8

27010 VALLE SALIMBENE (PV)

ITALIE

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

- 34009 329 353 4 5: 16 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

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.