

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Antigriphine, 500 mg/65 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de paracétamol et 65 mg de caféine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie.

Posologie

Adultes et adolescents de 16 ans et plus (poids corporel > 50 kg)

La dose habituelle est de 500 mg à 1 g par prise, à répéter si nécessaire respectivement toutes les 4 ou 6 heures, jusqu'à 3 g par jour. En cas de douleurs plus intenses ou de fièvre, la dose journalière peut être augmentée à 4 g par jour.

Les doses maximales sont d'1 g par prise et de 4 g par jour.

Pour les adultes de moins de 50 kg, la dose maximale journalière est de 60 mg / kg / jour.

Enfants et adolescents de 12 à 15 ans (poids corporel < 50 kg)

La dose habituelle est de 15 mg / kg par administration, jusqu'à maximum 4 fois par jour.
L'intervalle entre deux administrations doit être d'au moins 4 heures. Les doses maximales sont de 15 mg /kg par prise et de 60 mg / kg / jour.

Population pédiatrique

Ce médicament n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans.

Mode d'administration

Respecter un intervalle de 4 heures au moins entre deux prises.

Ne pas utiliser de manière concomitante avec d'autres médicaments contenant du paracétamol

Ne pas dépasser la dose indiquée.

Diminution de la fonction hépatique, alcoolisme chronique

Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé.

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

- Insuffisance hépatique
- Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique)
- Alcoolisme chronique

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale modérée et aiguë, la dose doit être réduite :

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

Sujets âgés

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et / ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut nuire à la santé.
- La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d'éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément.
- Prendre en une seule fois une dose équivalant à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie ; il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9).
- La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adultes très maigres (<50 kg). La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2).

- Si la douleur ou la fièvre persiste plus de 3 jours ou s'aggrave, ou si tout autre symptôme survient, il y a lieu d'arrêter le traitement et de consulter un médecin.
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.
- Il en est de même chez les patients consommant des substances inductrices des enzymes hépatiques (alcool, barbituriques, anti-épileptiques). Dans ces cas, l'accumulation des métabolites toxiques du paracétamol peut aggraver ou entraîner des lésions hépatiques.
- Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque d'apparition d'hépatotoxicité et qui peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- L'usage chronique pourrait entraîner une insuffisance rénale.
- Comme tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et limité à la période symptomatique, le rôle du paracétamol n'ayant pas été totalement exclu dans le développement de certaines néphropathies aux analgésiques. Lors d'un traitement prolongé ou à fortes doses de paracétamol, il convient de contrôler régulièrement les fonctions hépatique et rénale.
- Il faut éviter une consommation excessive de caféine en prenant ce produit. Thé, café et certaines boissons en canettes contiennent de la caféine.
- Chez les enfants et les adolescents traités avec 60 mg / kg de paracétamol par jour, l'association avec un autre antipyrétique n'est pas justifiée, sauf en cas d'inefficacité.
- La prudence est de mise en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique.
- 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-oxoprolinurie urinaire, est recommandée.
- Ce médicament n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans.

Sodium : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-a.-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.

- L'administration de charbon activé diminue l'absorption du paracétamol en cas de surdosage.
- La demi-vie du chloramphénicol peut être prolongée de 2 à 3 heures jusqu'à 18 à 24 heures en cas d'administration concomitante de paracétamol. Renforcement possible de la toxicité du chloramphénicol, par inhibition du métabolisme hépatique.
- La faible liaison aux protéines plasmatiques du paracétamol permet son association avec les anticoagulants. En association avec les anticoagulants la prise régulière de paracétamol pendant plusieurs jours peut accroître le risque de saignement. Dans ce cas, le contrôle régulier de l'International Normalised Ratio (INR) est recommandé.
- L'administration simultanée de diflunisal et de paracétamol augmente d'environ 50% les taux plasmatiques du paracétamol.
- Métoclopramide et dompéridone : résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.

- - Pendant la durée du traitement il est recommandé de ne pas abuser de boissons alcoolisées.
 - La caféine peut interférer dans la détermination de la bilirubine, du glucose et de l'acide urique dans le sang, des catécholamines et de l'acide 5-hydroxyindolacétique dans l'urine.
 - La caféine, un stimulant du système nerveux central, a un effet antagoniste sur l'action des sédatifs et des anxiolytiques/neuroleptiques
 - La caféine peut renforcer l'effet tachycardique de certains décongestionnants.
 - En cas de traitement concomitant avec le probénécide, il y a lieu de réduire la dose de paracétamol étant donné que le probénécide diminue la clairance du paracétamol de 50 % en inhibant la conjugaison de ce dernier avec l'acide glucuronique.
 - La vitesse d'absorption du paracétamol peut être réduite par la cholestyramine. Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.
 - Le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).
 - L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique / fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés.
 - Un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier du International Normalised Ratio (INR) est recommandé.
 - Diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique.
 - Interaction avec tests diagnostiques : L'administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase.
- 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

Fertilité

Aucune donnée disponible concernant la fécondité.

Grossesse

L'utilisation de ce produit est déconseillée pendant la grossesse.

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. 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.

Caféine

La caféine n'est pas recommandée pendant la grossesse en raison de la possibilité d'augmentation du risque de fausse couche qui y est associée. .

Allaitement

L'utilisation du produit doit être évitée pendant l'allaitement. La caféine peut avoir un effet stimulant sur le nourrisson allaité, mais aucune intoxication significative n'a été observée. Les études du paracétamol chez l'homme aux doses recommandées n'ont identifié aucun risque pour l'allaitement ou le nourrisson allaité .

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

Antigriphine 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 fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), très rare ($< 1/10,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de système/d'organe	rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	très rare ($< 1/10.000$)	Fréquence indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie , leucopénie, pancytopénie, neutropénie anémie hémolytique, agranulocytose	anémie
Troubles du système immunitaire	réactions allergiques	réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	mal de tête		
Troubles gastro-intestinaux	douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements constipation		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme chez les patients sensitive à l'aspirine et d'autre AINS	

Troubles hépatobiliaires	troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère	hépatotoxicité	hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. nécrolyse épidermique toxique [TEN], toxidermie, syndrome de Stevens-Johnson	
Affections du rein et des voies urinaires		pyurie stérile (urine trouble)	néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	étourdissements, malaise		
Lésions, intoxications et complications procédurales	surdosage et intoxication		

Classes de système/d'organe	rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	très rare ($< 1/10.000$)	Fréquence indéterminée
Caffeine			
Troubles du système nerveux			Nervosité
			Vertige

Lorsque le schéma d'administration paracétamol-caféine recommandé est associé à des apports alimentaires en caféine, cette dose totale plus élevée de caféine peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la caféine comme l'insomnie, la nervosité, l'anxiété, l'irritabilité, des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux et des palpitations.

En cas d'apparition de tels phénomènes, il y a lieu d'interrompre le traitement et consulter immédiatement un médecin.

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:

BE :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 BRUXELLES Madou
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

LU :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

crpv@chru-nancy.fr

Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax : (+33) 3 83 65 61 33

ou

Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg

pharmacovigilance@ms.etat.lu

Tél. : (+352) 247-85592

Fax : (+352) 247-95615

4.9 Surdosage

Paracétamol

Facteurs de risque:

Si le patient

- a) est sous traitement à long terme par carbamazépine, phénobarbitone, phénytoïne, primidone, rifampicine, millepertuis ou autres médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ou
- b) est susceptible de présenter un déficit en glutathion, notamment en cas de troubles du comportement alimentaire, de mucoviscidose, d'infection à VIH, d'inanition, de cachexie, ou
- c) En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques et chez les adultes très maigres (<50 kg).

L'hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l'absence de symptômes.

Le tableau clinique de l'intoxication est celui du paracétamol.

Un surdosage important (à partir de 10 g chez les adultes et 150 mg/kg chez les enfants) entraîne une toxicité hépatique aiguë, avec cytolyse hépatique, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort. Des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont également été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l'administration).

Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en cas de présence des facteurs de risque précités.

Les symptômes (nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales) se manifestent habituellement dans les premières 12 à 24 heures, l'insuffisance hépatique n'intervenant que 3 jours seulement après le surdosage. L'hospitalisation est obligatoire, même en cas d'intoxication présumée. Le Centre Antipoison peut être contacté au 070/245.245. Des lésions hépatiques sont à prévoir lorsque les taux plasmatiques excèdent 200 µg/ml après 4 heures, 50µg/ml après 12 heures et sont encore détectables après 24 heures.

Une insuffisance rénale aiguë avec néphrite interstitielle aiguë peut se développer, même en l'absence de lésion hépatique grave. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. Des arythmies cardiaques et une pancréatite ont été rapportées.

Traitement:

Une hospitalisation immédiate est requise en cas de surdosage, même en l'absence de symptômes de surdosage.

Si un patient a pris une dose excessive de paracétamol, par voie orale, l'estomac doit être vidangé aussi rapidement que possible par un lavage gastrique ou par l'induction de vomissements.

Le sang devrait être pris, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol.

On peut entamer le traitement par l'administration de charbon activé (si possible dans un délai d'une heure après l'ingestion) mais la mesure thérapeutique principale consiste toutefois en l'administration intraveineuse ou orale de N-acétyl-cystéine (si possible dans les 8 heures après ingestion). Si intraveineuse, à raison de 150 mg/kg en 30 à 60 minutes, puis 50 mg/kg en 4 heures, ensuite 100 mg/kg en 16 heures. Le volume de glucosé à 5% utilisé comme liquide de perfusion sera déterminé en fonction de l'âge et du poids du patient. En cas d'intoxication particulièrement grave, l'administration de N-acétylcystéine peut être poursuivie jusqu'à la 48ème heure. Un traitement symptomatique peut également être administré.

Caféine

Un surdosage en caféine peut résulter en des douleurs épigastriques, des vomissements, une diurèse augmentée, une tachycardie ou une arythmie cardiaque, une stimulation du SNC (insomnie, nervosité, excitation, agitation, anxiété, tremblements et convulsions).

Il est à noter que, pour que des symptômes cliniquement significatifs de surdosage en caféine se produisent avec ce produit, la quantité ingérée serait associée avec une sérieuse toxicité hépatique liée au paracétamol.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anilides; code ATC: N02BE51

Le paracétamol est un analgésique et un antipyrétique dont le mécanisme d'action est lié probablement partiellement à une inhibition de la P.G.-synthétase. La caféine est un stimulant du système nerveux central.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. Les pics plasmatiques mesurés après l'administration de 2 comprimés d' Antigriphine (1 g de paracétamol) sont 20,8 mg/l pour les comprimés. La concentration plasmatique maximale est atteinte pour les comprimés 40 minutes environ après la prise. Le pourcentage de fixation aux protéines, aux doses thérapeutiques, est relativement faible (environ 10%), aux doses toxiques, elle est plus élevée (15 à 21%). Aux doses thérapeutiques, la demi-vie varie entre 2 et 3 heures chez les adultes. Cette durée est un peu plus brève chez les enfants, mais un peu plus longue chez

les sujets âgés. Le paracétamol est métabolisé dans le foie, ses métabolites étant excrétés principalement par voie urinaire : jusqu'à 98% en 24 heures et cela principalement sous la forme de glucuronides et de sulfates. Une petite fraction du paracétamol est métabolisée en un métabolite hépatotoxique.

La caféine est rapidement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Les pics plasmatiques mesurés après l'administration de 2 comprimés d'Antigrifine (130 mg de caféine) sont 4,03 mg/l pour les comprimés. La concentration plasmatique maximale est atteinte pour les comprimés 40 minutes environ après l'administration. La caféine est métabolisée par le foie et éliminée par les reins. La demi-vie est de 3,5 h chez l'homme. Certaines études démontrent une potentialisation de l'action analgésique du paracétamol par la caféine.

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

Noyau du comprimé pelliculé: amidon prégélatinisé - amidon de maïs – polyvidone - sorbate de potassium – talc - acide stéarique - croscarmellose de sodium - eau purifiée.

Enrobage du comprimé pelliculé: hypromellose - triacétine.

6.2 Incompatibilités

Données non fournies

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour ce médicament il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 20 comprimés pelliculés.

Antigrifine est emballé dans des plaquettes thermoformées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Omega Pharma Belgium NV
Venecoweg 26
B-9810 Nazareth

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

BE168463

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

07/03/1995

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2022

Date d'approbation du texte : 05/2022