

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTRON, comprimé effervescent

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique
0,267 g
Paracétamol
0,133 g
Caféine anhydre
0,040 g

Pour un comprimé effervescent.

Excipient à effet notoire : 472 mg de sodium par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent

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

Posologie

RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans).

Les prises systématiques permettent d'éviter les pics de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

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

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant plus de 3 à 5 jours sans avis médical.

Il est recommandé d'éviter la prise de ce médicament en fin de journée en raison de la présence de caféine.

- Adulte:

À titre indicatif: 1 comprimé à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures. En cas de douleur plus intense, 2 comprimés par prise.

Ne pas dépasser la dose de 7 comprimés par jour.

La posologie quotidienne maximum en aspirine et en paracétamol est de 3 g.

- Sujet âgé:

À titre indicatif: 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout, de 4 heures.

En cas de douleur plus intense, 2 comprimés par prise.

Ne pas dépasser la dose de 5 comprimés par jour.

La posologie quotidienne maximum en aspirine et en paracétamol est de 2 g.

Mode d'administration

VOIE ORALE

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un verre d'eau sucrée ou non, de lait ou de jus de fruit.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les situations suivantes:

- Hypersensibilité aux salicylés et aux substances d'activité proche: notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, à la caféine, au paracétamol, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- en raison de la présence d'aspirine:
 - o à partir du sixième mois de la grossesse, lorsqu'il est administré à doses antalgiques, antipyrétiques (? 500 mg/prise et par jour)- voir rubrique 4.6,
 - o ulcère gastroduodéal en évolution,
 - o toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
 - o risque hémorragique,
 - o association (voir rubrique 4.5):
 - § avec le méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 20 mg par semaine,
 - § avec les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g/j) et en cas d'antécédent d'ulcère duodéal;
- en raison de la présence de paracétamol:
 - o insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- en raison de la présence de caféine:
 - o enfants de moins de 15 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Des syndromes de Reye ayant été observés chez des enfants atteints de virose (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'aspirine, il est prudent d'éviter l'administration d'aspirine dans ces situations.

Précautions d'emploi

Liées à la présence d'aspirine:

L'aspirine est déconseillée en cas de goutte.

L'aspirine doit être utilisée avec précaution en cas:

- d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal ou d'hémorragie digestive,
- d'insuffisance rénale,
- Dans ce cas ce médicament est contre-indiqué; d'asthme: la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à l'allergie à aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'aspirine.
- de métrorragies ou de ménorragies,
- d'utilisation d'un stérilet (voir rubrique 4.5).

Compte-tenu de l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'aspirine, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex: extraction dentaire).

Liées à la présence de paracétamol:

Interactions avec les examens paracliniques: la prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

En raison de son hépatotoxicité, le paracétamol ne doit pas être utilisé à des doses ou pendant une durée plus importante que celles recommandées. Une utilisation sur une durée plus longue que recommandée peut entraîner des séquelles hépatiques sévères, comme une cirrhose hépatique. Un surdosage aigu ou chronique peut conduire à une hépatotoxicité sévère, exceptionnellement d'issue fatale (voir rubrique 4.9).

Les patients souffrant de pathologies hépatiques ou d'infections affectant le foie telles qu'une hépatite virale doivent consulter un médecin avant de prendre du paracétamol. Chez ces patients, une évaluation de la fonction hépatique doit être réalisée à intervalles réguliers pendant un traitement à forte dose ou à long terme, en particulier chez les patients présentant une pathologie hépatique préexistante.

Les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh < 9) doivent utiliser le paracétamol avec prudence.

Une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) peut survenir lors de l'administration de paracétamol à des doses thérapeutiques.

Une prise d'alcool modérée, associée à une prise de paracétamol, peut potentiellement conduire à une augmentation du risque de toxicité hépatique.

L'excrétion du paracétamol et de ses métabolites s'effectue essentiellement dans les urines. Les patients souffrant de pathologies rénales doivent consulter un médecin avant de prendre du

paracétamol, dans la mesure où un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 mL/min), le médecin devra évaluer de façon critique le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du paracétamol. Les prises doivent être espacées d'au moins 8 heures. Un ajustement posologique et une surveillance continue doivent être réalisés.

De manière générale, l'utilisation en continue du paracétamol, en particulier en association avec d'autres analgésiques, peut conduire à des lésions rénales permanentes et à un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).

Une utilisation prolongée à forte dose peut conduire à des lésions hépatiques et rénales. Les situations qui augmentent le stress oxydatif hépatique et diminuent la réserve hépatique en glutathion, telles que l'association à certains médicaments, l'alcoolisme, un sepsis, ou un diabète sucré, peuvent augmenter le risque de toxicité hépatique à des doses thérapeutiques.

Des cas de réactions cutanées sévères ont été très rarement rapportés. En cas de rougissement cutané, de rash, d'apparition de vésicules ou de desquamations, la prise de paracétamol doit être arrêtée et une prise en charge médicale doit être apportée immédiatement (voir rubrique 4.8).

L'utilisation du paracétamol chez des patients présentant un syndrome de Gilbert peut conduire à une hyperbilirubinémie plus prononcée et des symptômes cliniques associés comme une jaunisse. Aussi, ces patients doivent utiliser le paracétamol avec prudence.

La prise concomitante d'autres médicaments contenant du paracétamol doit être évitée.

Si de nouveaux symptômes apparaissent ou si la douleur et/ou la fièvre ne sont pas soulagées en 3 à 5 jours, il est recommandé aux patients d'arrêter le traitement et de consulter un médecin.

Les patients présentant une déficience héréditaire en glucose-6-phosphate-déshydrogénase doivent consulter leur médecin avant de prendre du paracétamol (risque d'anémie hémolytique).

Liées à la présence de caféine:

Ce médicament peut entraîner une insomnie, il ne doit pas être pris en fin de journée.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que la caféine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liés aux excipients:

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 472 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 24% de l'apport alimentaire quotidien maximum recommandé par l'OMS. La dose maximum journalière de ce produit (7 comprimés) équivaut à 168% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS.

Actron, comprimé effervescent est considéré comme hautement dosé en sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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

<Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.>

Les interactions suivantes sont liées à la présence d'aspirine, de caféine et de paracétamol.

Associations contre-indiquées

Liées à la présence d'aspirine:

+ Anticoagulants oraux

Acide acétylsalicylique, à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal: majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastro-duodéal.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique).

Associations déconseillées

Liées à la présence d'aspirine:

+ Anagrélide

Majoration des événements hémorragiques.

+ Anticoagulants oraux, en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal :

Acide acétylsalicylique à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) : majoration du risque hémorragique.

Salicylés à faibles doses: nécessité d'un contrôle, le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

+ AINS

(Y compris les salicylés à partir de 3 g/jour chez l'adulte)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Clopidogrel

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Défibrotide

Risque hémorragique accru.

+ Héparines de bas poids moléculaires et apparentés et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou patients âgés)

Acide acétylsalicylique à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g/jour) : Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les l'acide acétylsalicylique).

Utiliser un autre antalgique ou antipyrétique.

+ Pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).

+ Ticagrelor

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Ticlopidine

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Uricosuriques

Diminution de l'effet uricosurique par (compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux).

Utiliser un autre analgésique.

Liées à la présence de caféine:

+ Enoxacine

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Liées à la présence d'aspirine:

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'aspirine (doses ? 500 mg par prise et/ou < à 3 g par jour) :

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Antidiabétiques: insulines, chlorpropamide

Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques).

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

+ Corticoïdes (gluco-) (voie générale)

Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après leur arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes).

Adaptation des doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Pour l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et antalgiques ou antipyrétiques : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Interféron alfa

Risque d'inhibition de l'action de l'interféron.

Utiliser de préférence un analgésique antipyrétique non salicylé.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 15 mg/semaine

Majoration de la toxicité, notamment hématologique du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale normale

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Pentoxifylline

Augmentation du risque hémorragique.

Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement.

Liées à la présence de paracétamol :

+ 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 (4 g/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.

Liées à la présence de caféine :

+ Dipyridamole

Avec le dipyridamole par voie injectable : réduction de l'effet vasodilatateur du dipyridamole par la caféine.

Interrompre un traitement à base de caféine au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyridamole et éviter la consommation de café, thé, chocolat ou cola dans les 24 heures qui précèdent le test.

+Stiripentol

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

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de caféine.

Associations à prendre en compte

Liées à la présence d'aspirine:

+ Déférasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Dispositif intra-utérin

Risque (controversé) de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.

+Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)

Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaires et apparentés et héparines non fractionnées (doses préventives)

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine

Majoration du risque hémorragique.

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique,

+ Topiques gastro-intestinaux: sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium

Augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

Liée à la présence de caféine:

+ 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 mexilétine.

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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La présence d'aspirine conditionne la conduite à tenir pendant la grossesse et l'allaitement.

Lié à la présence de 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.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'aspirine.

Données cliniques concernant l'aspect mal formatif (premier trimestre):

- aspirine en traitement ponctuel :

Les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de l'aspirine, prise au cours du premier trimestre.

- aspirine en traitement chronique :

Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet mal formatif de l'aspirine lorsqu'elle est administrée en traitement chronique au-delà de 150 mg/j pendant le premier trimestre de la grossesse.

Données cliniques concernant l'aspect fœtotoxique (deuxième et troisième trimestres):

- pendant les 4ème et 5ème mois, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées en traitement bref n'a révélé aucun effet fœtotoxique particulier. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
- à partir du 6ème mois de la grossesse, l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques (? 500mg/prise et par jour), comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer:

- o le fœtus à:

- § une toxicité cardio-pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire;

- § un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios.

- o la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet anti-agrégant peut se manifester même à très faibles doses.

En conséquence:

- pendant les cinq premiers mois de la grossesse:
 - o l'aspirine en traitement ponctuel peut être prescrite si besoin,
 - o par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'aspirine en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.
- à partir du 6ème mois de la grossesse:

en dehors d'utilisations cardiologiques ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est CONTRE-INDIQUÉ à partir du 6ème mois.

Allaitement

L'aspirine passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement..

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 à l'aspirine:

Effets sur le système nerveux central:

- bourdonnements d'oreille,
- sensation de baisse de l'acuité auditive
- céphalées qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets gastro-intestinaux:

- ulcères gastriques,
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, mélaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est plus élevée.

Effets hématologiques:

- syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réaction d'hypersensibilité:

- accidents de sensibilisation: œdème de QUINCKE, urticaire, asthme, accidents anaphylactiques.

Autres:

- douleurs abdominales.

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, œdème 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 et 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 liée à l'aspirine et au paracétamol 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.

Symptômes d'un surdosage en aspirine:

- Intoxication modérée: bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive,

céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.

- Intoxication sévère: fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante;

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

- Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.
- Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-deshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence:

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé;
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique;
- Avant de commencer le traitement:
 - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique du paracétamol,
 - contrôle de l'équilibre acide-base;
- Le traitement d'un surdosage en aspirine comprend classiquement une diurèse alcaline forcée; une hémodialyse ou une dialyse péritonéale sont possibles si nécessaire.
- Le traitement du surdosage en paracétamol comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTALGIQUE et ANTIPYRETIQUE, code ATC : (N: système nerveux central)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est hydrolysé dans le plasma en métabolite actif, l'acide salicylique. Celui-ci est en grande partie lié aux protéines du plasma. Sa concentration sanguine

maximum est atteinte en 2 ou 4 heures. L'élimination urinaire augmente le pH urinaire. La demi-vie de l'acide salicylique est de 3 à 9 heures et augmente avec la dose administrée.

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion en fonction de la formulation.

Celui-ci est distribué rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Il est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaion et la sulfoconjugaion. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaion à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Son élimination est essentiellement urinaire. 80 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Seulement 1 à 3% est éliminé sous forme inchangée. L'élimination est retardée chez les patients avec une fonction hépatique ou rénale altérée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 1,5 à 2,5 heures.

Variations physiopathologiques:

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

Insuffisant hépatique: d'après des données récentes, le métabolisme du paracétamol ne semble pas être modifié.

La caféine est rapidement et complètement absorbée. La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte entre quelques minutes et 1 heure après l'ingestion. Elle est métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Lié à la présence de 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

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés effervescents, conditionnés par 2, sous film thermosoudé (papier/PE/aluminium/Surlyn). Boîte de 10, 20, 30 ou 40 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAYER HEALTHCARE SAS

220 AVENUE DE LA RECHERCHE

59120 LOOS

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

- 34009 340 211 8 3: 10 comprimés sous film thermosoudé (papier/PE/aluminium/Surlyn)
- 34009 311 834 0 2: 20 comprimés sous film thermosoudé (papier/PE/aluminium/Surlyn)
- 34009 322 138 0 1: 30 comprimés sous film thermosoudé (papier/PE/aluminium/Surlyn)
- 34009 336 991 2 3: 40 comprimés sous film thermosoudé (papier/PE/aluminium/Surlyn)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation: 12 décembre 1997

Date de dernier renouvellement: 12 décembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à 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.