

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Excedryn Migraine & Maux de tête, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 250 mg d'acide acétylsalicylique, 250 mg de paracétamol et 65 mg de caféine.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.  
Comprimé pelliculé blanc, oblong, portant la lettre « E » imprimé en creux sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Excedryn Migraine & Maux de tête est indiqué chez les adultes pour le traitement aigu des céphalées et des attaques de migraine avec ou sans aura.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### **Posologie**

Adultes (18 ans et plus)

#### **Pour les céphalées :**

La posologie habituelle recommandée est de 1 comprimé ; un comprimé supplémentaire peut être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. En cas de douleur plus sévère, on peut prendre 2 comprimés. Si nécessaire, 2 comprimés supplémentaires peuvent être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. Excedryn Migraine & Maux de tête est destiné à une utilisation épisodique, d'une durée allant jusqu'à 4 jours, pour les céphalées.

#### **Pour la migraine :**

Prendre 2 comprimés dès l'apparition des symptômes. Si nécessaire, 2 comprimés supplémentaires peuvent être pris, avec un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises.

Excedryn Migraine & Maux de tête est destiné à une utilisation épisodique, d'une durée allant jusqu'à 3 jours, pour la migraine.

Pour les céphalées et la migraine, la prise doit se limiter à 6 comprimés par 24 heures. Le médicament ne doit pas être utilisé pendant une période plus longue ou à une posologie plus élevée sans d'abord consulter un médecin (voir rubrique 4.4).

Boire un verre d'eau entier avec chaque prise.

Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)

La sécurité et l'efficacité d'Excedryn Migraine & Maux de tête n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents. Dès lors, l'utilisation d'Excedryn Migraine & Maux de tête n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

## Resumé des Caractéristiques du Produit

Sur la base de considérations médicales générales, la prudence s'impose chez les sujets âgés, en particulier chez les patients âgés de faible poids corporel.

### Insuffisance hépatique et rénale

L'effet d'une maladie hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique d'Excedryn Migraine & Maux de tête n'a pas été évalué. Compte tenu du mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol, cela pourrait aggraver l'insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, Excedryn Migraine & Maux de tête est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance et dysfonction hépatique sévère ou une insuffisance et dysfonction rénale sévère (p. ex. DFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (voir rubrique 4.3) et doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou rénale légère à modérée (DFG >30mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (voir rubrique 4.4).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, au paracétamol, à la caféine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Patients chez lesquels des crises d'asthme, un bronchospasme, un angioedème, un urticaire ou une rhinite aiguë sont déclenchés par l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofénac et l'ibuprofène.
- Ulcère gastrique ou intestinal actif, hémorragie ou perforation gastro-intestinale et patients avec antécédent d'ulcère gastroduodéal.
- Hémophilie et autres troubles hémorragiques.
- Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance ou dysfonction rénale sévère (DFG <30mL/min/1,73m<sup>2</sup>).
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Prise de plus de 15 mg de méthotrexate par semaine (voir rubrique 4.5).
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **D'une manière générale :**

- Excedryn Migraine & Maux de tête ne doit pas être pris avec d'autres produits contenant de l'acide acétylsalicylique ou du paracétamol.
- Comme c'est le cas pour d'autres traitements de la migraine aiguë, avant de traiter une migraine suspectée chez des patients non précédemment diagnostiqués comme migraineux et chez des sujets migraineux consultant avec des symptômes atypiques, il faut veiller à exclure d'autres affections neurologiques potentiellement graves.
- Les patients qui présentent des vomissements avec plus de 20% de leurs crises de migraine ou qui nécessitent un repos au lit lors de plus de 50% de leurs crises migraineuses ne doivent pas utiliser Excedryn Migraine & Maux de tête.
- Si le patient ne présente pas un soulagement de sa migraine avec la première dose de 2 comprimés d'Excedryn Migraine & Maux de tête, il doit demander l'avis d'un médecin.
- L'utilisation prolongée de n'importe quel type d'analgésique pour des céphalées peut causer une aggravation de celles-ci. Si cette situation est observée ou suspectée, il convient de demander un avis médical et le traitement doit être interrompu. Un diagnostic de céphalée causée par l'usage excessif de médicaments sera suspecté chez les patients souffrant de céphalées chroniques (15 jours par mois ou plus) en concomitance avec une utilisation excessive de médicaments pour des céphalées pendant plus de 3 mois. Ce produit ne devrait donc pas être utilisé plus de 10 jours par mois pendant plus de 3 mois.
- La prudence s'impose chez les patients qui risquent d'être déshydratés (par ex. en cas de vomissements ou de diarrhée, ou avant ou après une intervention chirurgicale majeure).
- Excedryn Migraine & Maux de tête peut masquer les signes et les symptômes d'une infection en raison de ses propriétés pharmacodynamiques.

#### **Dues à la présence d'acide acétylsalicylique :**

- L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique avec d'autres AINS systémiques, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, doivent être évités en raison de la possibilité d'effets indésirables additifs (voir rubrique 4.5).

## Resumé des Caractéristiques du Produit

- Excedryn Migraine & Maux de tête doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de goutte, d'altération de la fonction rénale ou hépatique, de déshydratation, d'hypertension non contrôlée et de diabète.
- L'acide acétylsalicylique à faible dose diminue l'excrétion d'acide urique. Pour cette raison, les patients qui ont tendance à avoir une réduction de l'excrétion d'acide urique peuvent présenter une crise de goutte.
- L'acide acétylsalicylique est connu pour provoquer une rétention de sodium et d'eau qui peut exacerber l'hypertension, l'insuffisance cardiaque congestive et l'insuffisance rénale.
- Excedryn Migraine & Maux de tête doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une carence sévère en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), car l'acide acétylsalicylique peut induire une hémolyse ou une anémie hémolytique. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'hémolyse comprennent, par exemple, des doses élevées, une fièvre ou des infections aiguës.
- Excedryn Migraine & Maux de tête peut entraîner une augmentation de la tendance au saignement pendant et après des interventions chirurgicales (y compris des interventions mineures, par ex. des extractions dentaires) à cause de l'effet inhibiteur de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire, ce qui persiste pendant environ 4 à 8 jours après l'administration.
- L'acide acétylsalicylique diminue l'adhésivité des plaquettes et augmente le temps de saignement. Des effets hémorragiques et hématologiques peuvent se produire et peuvent être sévères. Les patients doivent signaler tout symptôme de saignement inhabituel à leur médecin.
- Excedryn Migraine & Maux de tête ne doit pas être pris avec un anticoagulant ou d'autres médicaments qui inhibent l'agrégation plaquettaire sans la supervision d'un médecin (voir rubrique 4.5). Les patients présentant des anomalies de l'hémostase doivent être soigneusement surveillés. La prudence est de rigueur en cas de métrorragie ou de ménorragie.
- Excedryn Migraine & Maux de tête doit être arrêté immédiatement s'il se produit une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale (GI) chez des patients recevant ce médicament. Une hémorragie, une ulcération ou une perforation GI, qui peuvent être fatales, ont été rapportées avec tous les AINS et peuvent se produire à n'importe quel moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes d'alarme ou antécédents d'événements GI graves. Elles ont généralement des conséquences plus graves chez les personnes âgées. Le risque de saignement GI pourrait être augmenté par l'alcool, les corticostéroïdes et les AINS (voir rubrique 4.5).
- Excedryn Migraine & Maux de tête peut provoquer un bronchospasme et induire des exacerbations de l'asthme (phénomène connu sous le nom d'intolérance aux analgésiques/asthme des analgésiques) ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont la présence d'un asthme bronchique, une rhinite allergique saisonnière, des polypes nasaux, une bronchopneumopathie chronique obstructive ou une infection chronique des voies respiratoires (en particulier si elle est liée à des symptômes de type rhinite allergique). Ceci s'applique également aux patients présentant des réactions allergiques (par ex. réactions cutanées, prurit, urticaire) à d'autres substances. Une prudence particulière est recommandée chez de tels patients (il faut être prêt à une intervention d'urgence).
- Excedryn Migraine & Maux de tête ne doit pas être administré à des enfants et des adolescents de moins de 18 ans à moins que cela ne soit spécifiquement indiqué, parce qu'il y a une association possible entre l'acide acétylsalicylique et le syndrome de Reye lors d'administration à des enfants et des adolescents. Le syndrome de Reye est une maladie très rare qui affecte le cerveau et le foie et qui peut être fatale.
- L'acide acétylsalicylique peut interférer avec les tests fonctionnels thyroïdiens en raison de concentrations faussement basses de lévothyroxine (T<sub>4</sub>) ou de tri-iodothyronine (T<sub>3</sub>) (voir rubrique 4.5).

### **Dues à la présence de paracétamol :**

- Un surdosage de paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique pouvant nécessiter une transplantation hépatique ou causer la mort. Une maladie hépatique sous-jacente augmente le risque de lésions hépatiques lié au paracétamol.
- Le rapport bénéfice-risque global doit être pris en compte avant utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.
- Des cas de dysfonction/insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients présentant une carence en glutathion, notamment chez ceux présentant une malnutrition sévère, une anorexie, un indice de masse corporelle faible, gros consommateurs chroniques d'alcool, ou en cas de septicémie.

## Resumé des Caractéristiques du Produit

- Chez les patients présentant une carence en glutathion, l'utilisation de paracétamol peut augmenter le risque d'acidose métabolique.
- Le risque de toxicité du paracétamol peut être augmenté chez les patients recevant d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques ou des médicaments qui induisent les enzymes microsomiales hépatiques (par ex. la rifampicine, l'isoniazide, le chloramphénicol, les hypnotiques et les antiépileptiques, notamment le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine)(voir rubrique 4.5).
- Il faut avertir les patients qu'ils ne doivent pas prendre en même temps d'autres produits contenant du paracétamol, à cause du risque de lésions hépatiques graves en cas de surdosage (voir rubrique 4.9).
- Il convient d'éviter les boissons alcoolisées durant la prise de ce médicament, car la consommation d'alcool en même temps que le paracétamol peut causer des lésions hépatiques (voir rubrique 4.5).
- Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et un sepsis, ou chez des patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, l'alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de HAGMA chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

### Dues à la présence de caféine :

- Excedryn Migraine & Maux de tête doit être administré avec prudence aux patients atteints de goutte, d'hyperthyroïdie et d'arythmie.
- Le patient doit limiter l'utilisation de produits contenant de la caféine lorsqu'il prend Excedryn Migraine & Maux de tête, car un excès de caféine peut provoquer de la nervosité, de l'irritabilité, des insomnies et, occasionnellement, des battements cardiaques rapides.

### Information concernant les excipients :

- Excedryn Migraine & Maux de tête contient 0,03 mg d'acide benzoïque par comprimé. L'acide benzoïque peut aggraver la jaunisse chez les nouveaux-nés (jusqu'à l'âge de 4 semaines).

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

Les médicaments associant acide acétylsalicylique, paracétamol et caféine ne doivent pas être utilisés avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) notamment l'acide acétylsalicylique et les inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase-2 car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables.

Les interactions médicamenteuses avec d'autres substances qui pourraient être dues à chaque ingrédient individuel sont bien connues, et rien ne permet de penser que ces interactions pourraient être différentes du fait de l'utilisation combinée. Il n'y a pas d'interactions pertinentes sur le plan de la sécurité entre l'acide acétylsalicylique et le paracétamol.

### Acide acétylsalicylique (AAS)

<i>Combinaison de l'acide acétylsalicylique avec:</i>	<i>Complication possible:</i>
Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Il y a un risque accru d'ulcères et d'hémorragies GI, dû à des effets synergiques. Si une utilisation concomitante est nécessaire, on peut envisager, si cela s'indique, d'utiliser une gastroprotection en prévention des lésions GI induites par les AINS. L'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Corticostéroïdes	Il y a un risque accru d'ulcération ou de saignement GI, dû à des effets synergiques. Il peut être recommandé d'envisager l'utilisation d'une gastroprotection chez les patients qui prennent de l'AAS et des corticostéroïdes, en particulier s'ils sont âgés. L'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Anticoagulants oraux	L'AAS peut accroître l'effet anticoagulant. Une surveillance clinique et

## Resumé des Caractéristiques du Produit

(par ex. dérivés de la coumarine)	biologique du temps de saignement et du temps de prothrombine doit avoir lieu. L'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Thrombolytiques	Il y a un risque accru de saignement. Plus particulièrement, un traitement par AAS ne doit pas être instauré dans les 24 premières heures qui suivent un traitement par altéplase chez les patients victimes d'un AVC aigu. L'utilisation concomitante n'est dès lors pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Héparine & inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (ticlopidine, clopidogrel, cilostazole)	Il y a un risque accru de saignement. Une surveillance clinique et biologique du temps de saignement doit avoir lieu. L'utilisation concomitante n'est dès lors pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Ils pourraient affecter la coagulation ou la fonction plaquettaire lorsqu'on les administre en même temps que l'AAS, induisant une augmentation de la survenue d'un saignement en général, et d'un saignement GI en particulier. Dès lors, une utilisation concomitante doit être évitée.
Phénytoïne	L'AAS augmente ses taux sériques; la phénytoïne sérique doit être bien surveillée.
Valproate	L'AAS inhibe son métabolisme et pourrait dès lors augmenter sa toxicité; les taux de valproate doivent être bien surveillés.
Antagonistes de l'aldostérone (spironolactone, canrénoate)	L'AAS peut réduire leur activité du fait de l'inhibition de l'excrétion urinaire du sodium; la pression artérielle doit être bien surveillée.
Diurétiques de l'anse (par ex. furosémide)	L'AAS peut réduire leur activité par compétition et inhibition des prostaglandines urinaires. Les AINS peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë, en particulier chez les patients déshydratés. Si un diurétique est administré en même temps que de l'AAS, il est nécessaire d'assurer une hydratation adéquate du patient et de surveiller sa fonction rénale et sa pression artérielle, en particulier lors de l'instauration du traitement diurétique.
Antihypertenseurs (IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques)	L'AAS peut réduire leur activité par compétition et inhibition des prostaglandines urinaires. Cette association peut entraîner une insuffisance rénale aiguë chez les patients âgés ou déshydratés. Il est recommandé de bien surveiller la pression artérielle et la fonction rénale en début de traitement et d'hydrater régulièrement le patient. En cas d'association avec le vérapamil, le temps de saignement doit aussi être surveillé.
Uricosuriques (par ex. probénécide, sulfapyrazone)	L'AAS peut réduire leur activité en raison de l'inhibition de la résorption tubulaire, ce qui induit des taux plasmatiques élevés d'AAS.
Méthotrexate ≤ 15 mg/semaine	Comme tous les AINS, l'AAS réduit la sécrétion tubulaire du méthotrexate, augmentant ses concentrations plasmatiques et dès lors aussi sa toxicité. L'utilisation concomitante d'AINS n'est dès lors pas recommandée chez les patients traités par des doses élevées de méthotrexate (voir rubrique 4.3). Le risque d'interactions entre le méthotrexate et les AINS doit aussi être pris en considération chez les patients qui prennent de faibles doses de méthotrexate, en particulier les patients présentant une altération de la fonction rénale. Si un traitement combiné est nécessaire, il faut surveiller la numération sanguine et les fonctions hépatique et rénale, en particulier pendant les premiers jours de traitement.
Sulphonylurées et insuline	L'AAS augmente leur effet hypoglycémiant; dès lors, un certain réajustement à la baisse de la posologie de l'antidiabétique peut s'avérer approprié si on utilise de fortes doses de salicylés. Des contrôles renforcés de la glycémie sont recommandés.
Alcool	Il y a un risque accru de saignement GI; cette combinaison doit être évitée.

## Paracétamol

## Resumé des Caractéristiques du Produit

<i>Combinaison du paracétamol avec:</i>	<i>Complication possible:</i>
Inducteurs enzymatiques hépatiques ou substances potentiellement hépatotoxiques (par ex. alcool, rifampicine, isoniazide, hypnotiques et antiépileptiques, notamment phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine)	Augmentation de la toxicité du paracétamol qui pourrait induire une lésion hépatique, même avec des doses normalement inoffensives de paracétamol; la fonction hépatique doit dès lors être surveillée (voir rubrique 4.4). Une utilisation concomitante n'est pas recommandée.
Chloramphénicol	Le paracétamol peut augmenter le risque de concentrations plasmatiques élevées de chloramphénicol. Une utilisation concomitante n'est pas recommandée.
Zidovudine	Le paracétamol pourrait augmenter la tendance à développer une neutropénie; un monitoring hématologique doit dès lors avoir lieu. Une utilisation concomitante n'est pas recommandée, sauf si elle est supervisée par un médecin.
Probénécide	Il réduit la clairance du paracétamol; les doses de paracétamol doivent dès lors être réduites en cas d'association avec cet agent. Une utilisation concomitante n'est pas recommandée.
Anticoagulants oraux	L'utilisation répétée de paracétamol pendant plus d'une semaine augmente les effets anticoagulants. Des doses sporadiques de paracétamol n'ont pas d'effet significatif.
Propanthéline ou autres agents qui induisent un ralentissement de la vidange gastrique	Ces agents retardent l'absorption du paracétamol; un soulagement rapide de la douleur peut être retardé et réduit.
Métoclopramide ou autres agents qui induisent une accélération de la vidange gastrique	Ces substances actives accélèrent l'absorption du paracétamol, augmentant son efficacité et le début de l'analgésie.
Cholestyramine	Elle réduit l'absorption du paracétamol; la cholestyramine ne doit dès lors pas être administrée dans l'heure qui suit l'administration de paracétamol si on veut obtenir une analgésie maximale.
Flucloxacilline	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 due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

### Caféine

<i>Combinaison de la caféine avec:</i>	<i>Complication possible:</i>
Agents hypnotiques (par ex. benzodiazépines, barbituriques, antihistaminiques, etc.)	L'utilisation concomitante peut réduire l'effet hypnotique ou antagoniser les effets anticonvulsivants des barbituriques. Une utilisation concomitante n'est dès lors pas recommandée. Si nécessaire, la combinaison peut être plus utile le matin.
Lithium	L'arrêt de la caféine augmente le lithium sérique car la clairance rénale du lithium peut être augmentée par la caféine; dès lors, lorsqu'on arrête la caféine, il peut être nécessaire de réduire la dose de lithium. Une utilisation concomitante n'est dès lors pas recommandée.
Disulfirame	Les patients alcooliques qui se rétablissent en utilisant du disulfirame doivent être

## Resumé des Caractéristiques du Produit

	prévenus qu'ils doivent éviter d'utiliser de la caféine afin d'éviter le risque de voir s'aggraver le syndrome d'abstinence alcoolique en raison de l'excitation cardiovasculaire et cérébrale induite par la caféine.
Substances du type éphédrine	Leur combinaison pourrait augmenter le potentiel de dépendance. Une utilisation concomitante n'est dès lors pas recommandée.
Sympathicomimétiques ou lévothyroxine	Leur combinaison pourrait augmenter l'effet tachycardisant en raison d'effets synergiques. Une utilisation concomitante n'est dès lors pas recommandée.
Théophylline	Une utilisation concomitante pourrait réduire l'excrétion de la théophylline.
Antibactériens de type quinolones (ciprofloxacine, énoxacine et acide pipémidique), terbinafine, cimétidine, fluvoxamine et contraceptifs oraux	Augmentation de la demi-vie de la caféine due à l'inhibition de la voie du cytochrome P-450 hépatique; les patients présentant des troubles hépatiques, des arythmies cardiaques ou une épilepsie latente doivent dès lors éviter de prendre de la caféine.
Nicotine, phénytoïne et phénylpropanolamine	Elles diminuent la demi-vie d'élimination de la caféine.
Clozapine	La caféine augmente les taux sériques de la clozapine en raison de l'interaction probable par des mécanismes à la fois pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Il faut surveiller les taux sériques de clozapine. Une utilisation concomitante n'est dès lors pas recommandée.

### Interaction avec les tests de laboratoire

- Des doses élevées d'AAS peuvent influencer les résultats de plusieurs tests clinico-chimiques de laboratoire.
- La prise de paracétamol peut affecter les résultats de l'acide urique lorsqu'on utilise la méthode à l'acide phosphotungstique, et les résultats de la glycémie lorsqu'on utilise la méthode au glucose oxydase/peroxydase.
- La caféine peut inverser les effets du dipyridamole et de l'adénosine sur le débit sanguin myocardique, interférant ainsi avec les résultats des examens d'imagerie myocardiques. Il est recommandé de suspendre l'ingestion de caféine au moins 24 heures avant l'examen.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Non recommandé pendant la grossesse. Ce médicament est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données adéquates émanant de l'utilisation d'Excedryn Migraine & Maux de tête chez des femmes enceintes. Des études animales n'ont pas été réalisées avec l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et la caféine en combinaison (voir aussi rubrique 5.3).

### Acide acétylsalicylique

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet néfaste sur la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal. Des données émanant d'études épidémiologiques suggèrent qu'il existe un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. On pense que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines induit une augmentation de la perte d'embryon avant et après l'implantation, ainsi qu'une létalité embryo-fœtale. En outre, des incidences augmentées de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux auxquels on a administré un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période organogénétique. A partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse, l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut provoquer un oligoamnios, résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après le traitement au cours du

## Resumé des Caractéristiques du Produit

deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Dès lors, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré pendant le premier et le second trimestre de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. Dans le cas où l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou au cours des premier et second trimestres de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'acide acétylsalicylique pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse. Le traitement avec acide acétylsalicylique doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Durant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus),

De plus, à la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent être exposés à :

- un risque d'allongement du temps de saignement, par un effet antiagrégant pouvant se manifester même à très faibles doses;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement de la durée du travail.

Par conséquent, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

### ***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***

Il est prouvé que l'absorption prolongée de quantités élevées de caféine peut provoquer un avortement spontané ou une naissance prématurée chez les femmes enceintes. Des études non-cliniques ont montré la toxicité pour la reproduction à doses très élevées.

### **Allaitement**

Le salicylate, le paracétamol et la caféine sont excrétés dans le lait maternel. La présence de caféine peut influencer le comportement du bébé allaité (excitation, mauvais profil de sommeil). Du fait du salicylate, il peut aussi y avoir une possibilité d'effets indésirables sur la fonction plaquettaire chez le nouveau-né (ce qui pourrait provoquer un léger saignement), même si on n'en a rapporté aucun cas. Certaines inquiétudes portent également sur l'utilisation d'AAS en cas de développement potentiel d'un syndrome de Reye chez les nouveau-nés. Excedryn Migraine & Maux de tête n'est dès lors pas recommandé pendant l'allaitement.

### **Fertilité**

#### ***Acide acétylsalicylique***

Certains éléments semblent indiquer que les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase / la synthèse des prostaglandines peuvent induire une altération de la fertilité féminine par un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si vous remarquez des effets indésirables tels qu'étourdissements ou somnolence, vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines. Parlez-en à votre médecin dès que possible.

#### 4.8 Effets indésirables

Bon nombre des réactions indésirables suivantes sont nettement dose-dépendantes et variables d'une personne à l'autre.

Le tableau 4-4 fournit une liste des effets indésirables observés lors de 16 études cliniques, utilisant une dose unique et visant à observer l'efficacité et l'innocuité d'Excedryn Migraine & Maux de tête dans le traitement des migraines, des maux de tête ou des douleurs dentaires associées à une extraction dentaire, réalisées auprès de 4 809 sujets traités par Excedryn Migraine & Maux de tête, et rapportés spontanément suite à la commercialisation du produit.

Les effets indésirables présentés dans le tableau ont été ceux considérés comme au moins possiblement liés à l'administration d'Excedryn Migraine & Maux de tête et sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la classification de systèmes d'organes MedDRA.

Pour les effets indésirables rapportés dans le cadre du système de déclaration spontanée, les fréquences ne peuvent pas être déterminées de manière fiable et sont, par conséquent, inconnues.

Les effets indésirables sont repris par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: 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 ( $< 1/10.000$ ), y compris des rapports isolés et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 4-4 Les effets indésirables rapportés dans des études cliniques et rapportés spontanément suite à la commercialisation du produit**

Classification de système d'organes	Fréquence	Terme préféré
Infections et infestations	Rare	Pharyngite
Affections sanguines et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Allongement du temps de saignement, thrombocytopénie, ecchymoses
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité*, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Diminution de l'appétit
	Fréquence indéterminée	Rétention de sodium et d'eau, acidose métabolique à trou anionique élevé
Affections psychiatriques	Fréquent	Nervosité
	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Anxiété, humeur euphorique, tension
	Fréquence indéterminée	Agitation
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissement
	Peu fréquent	Tremblements, paresthésies, céphalées

Resumé des Caractéristiques du Produit

Classification de système d'organes	Fréquence	Terme préféré
	Rare	Dysgeusie, trouble de l'attention, amnésie, coordination anormale, hyperesthésie, céphalée sinusale
	Fréquence indéterminée	Migraine, somnolence
Affections oculaires	Rare	Douleur oculaire, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphènes
	Fréquence indéterminée	Perte temporaire de l'ouïe
Affections cardiaques	Peu fréquent	Arythmie
	Fréquence indéterminée	Palpitations
Affections vasculaires	Rare	Rougeur du visage, trouble vasculaire périphérique
	Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Epistaxis, Hypoventilation, Rhinorrhée
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme
	Fréquence indéterminée	Dyspnée, asthme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, gêne abdominale
	Peu fréquent	Sécheresse buccale, diarrhée, vomissements
	Rare	Eructation, flatulence, dysphagie, paresthésie orale, hypersécrétion salivaire
	Fréquence indéterminée	Douleur abdominale haute, dyspepsie, douleur abdominale, hémorragie GI (notamment hémorragie GI haute, hémorragie gastrique, hémorragie sur ulcère gastrique, hémorragie sur ulcère duodénal, hémorragie rectale), ulcère GI (notamment ulcère gastrique, ulcère duodénal, ulcère du gros intestin, ulcère peptique), gastrite
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique, élévation des taux d'enzymes hépatiques, syndrome de Reye (voir rubrique 4.3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Hyperhidrose, prurit, urticaire
	Fréquence indéterminée	Erythème, éruption cutanée, œdème angio-neurotique, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Raideur musculo-squelettique, cervicalgie, dorsalgie, spasmes musculaires
Affections rénales et urinaires	Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, augmentation des taux sanguins d'acide urique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fatigue, sensation d'énervement
	Rare	Asthénie, gêne thoracique

## Resumé des Caractéristiques du Produit

Classification de système d'organes	Fréquence	Terme préféré
	Fréquence indéterminée	Malaise, sensation anormale
Investigations	Peu fréquent	Augmentation de la fréquence cardiaque

\* dont rhinite.

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

On ne dispose pas d'informations suggérant que l'importance et le type d'effets indésirables des substances individuelles soient augmentés ou que le spectre soit élargi lorsqu'on utilise la combinaison fixe conformément aux instructions.

### Description des effets indésirables sélectionnés

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

L'augmentation du risque de saignement peut persister pendant 4 à 8 jours après la prise d'acide acétylsalicylique. On observe très rarement un saignement sévère (par ex. une hémorragie intracérébrale), en particulier chez les patients présentant une hypertension non traitée et/ou qui reçoivent un traitement concomitant par anticoagulants. Ces saignements peuvent, dans des cas isolés, mettre la vie du patient en danger.

### 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 :

Pour la Belgique	Pour le Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance Site internet: <a href="http://www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a> e-mail: <a href="mailto:adr@afmps.be">adr@afmps.be</a>	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : <a href="http://www.guichet.lu/pharmacovigilance">www.guichet.lu/pharmacovigilance</a>

## 4.9 Surdosage

### Lié à l'acide acétylsalicylique:

Les symptômes d'une intoxication légère par salicylés comportent des étourdissements, des bourdonnements d'oreilles, de la surdité, de la sudation, des extrémités chaudes avec pouls bondissant, des nausées et des vomissements, de la déshydratation, des céphalées et de la confusion. Ces symptômes peuvent se produire à des concentrations plasmatiques de 150 à 300 microgrammes/ml. Ils peuvent être contrôlés en réduisant la dose ou en interrompant le traitement.

Une intoxication plus grave se produit à des concentrations supérieures à 300 microgrammes/ml. Les symptômes d'un surdosage sévère comportent une hyperventilation, de la fièvre, de l'agitation, une cétose, une alcalose respiratoire et une acidose métabolique. Une dépression du SNC peut conduire à un coma. Un collapsus cardiovasculaire et une insuffisance respiratoire peuvent aussi se produire.

Parmi les symptômes peu communs, on peut citer une hématurie, une hyperpyrexie, une hypoglycémie, une hypokaliémie, une thrombocytopénie, une augmentation du rapport INR/PT, une coagulation intravasculaire, une insuffisance rénale et un œdème pulmonaire non cardiaque.

Les symptômes neurologiques centraux tels que confusion, désorientation, coma et convulsions sont moins courants chez les adultes que chez les enfants.

### **Traitement d'un surdosage sévère**

Le patient doit être transféré à l'hôpital et il faut contacter immédiatement le Centre Antipoison.

Lorsqu'on soupçonne que le patient a ingéré plus de 120 mg/kg de salicylé au cours de la dernière heure, on peut lui administrer des doses répétées de charbon de bois activé par voie orale.

Les concentrations plasmatiques doivent être mesurées chez les patients qui ont ingéré plus de 120 mg/kg de salicylate, même si la sévérité de l'intoxication ne peut être déterminée uniquement sur cette base. Les caractéristiques cliniques et biochimiques doivent également être prises en compte.

Pour des concentrations plasmatiques dépassant 500 microgrammes/ml (350 microgrammes/ml chez les enfants de moins de 5 ans), l'administration intraveineuse de bicarbonate de sodium est efficace pour éliminer le salicylate du plasma. Une diurèse forcée ne doit pas être utilisée seule car elle n'augmente pas l'excrétion de salicylate et peut provoquer de l'œdème pulmonaire.

L'hémodialyse ou l'hémoperfusion sont les méthodes de choix dans les cas où la concentration plasmatique en salicylé est supérieure à 700 microgrammes/ml, ou plus faible chez les enfants et les personnes âgées, ou s'il y a une acidose métabolique sévère.

### **Lié au paracétamol :**

Un surdosage (> 10 g au total chez l'adulte ou > 150 mg/kg en une prise) peut provoquer une cytolyse hépatique qui peut entraîner une nécrose complète et irréversible (insuffisance hépatique, acidose métabolique, insuffisance rénale) et, finalement, un coma et éventuellement le décès, ou nécessiter une transplantation hépatique. Moins souvent, il peut se développer une nécrose tubulaire rénale.

Les premiers signes de surdosage (très souvent des nausées, des vomissements, une anorexie, de la pâleur, une léthargie et une sudation) apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Une douleur abdominale peut être le premier signe d'une lésion hépatique, qui n'est habituellement pas apparente pendant les 24 ou 48 premières heures, et peut n'apparaître que 4 à 6 jours après l'ingestion. Une lésion hépatique est généralement observée au maximum 72 à 96 heures après l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. Une insuffisance rénale aiguë – accompagnée d'une nécrose tubulaire aiguë – peut se développer même en l'absence d'une lésion hépatique grave. Des cas d'arythmie cardiaque et de pancréatite ont été rapportés.

Les patients sont considérés comme à haut risque lorsqu'ils reçoivent des médicaments inducteurs enzymatiques tels que carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine et millepertuis, ou lorsqu'ils ont des antécédents de consommation excessive d'alcool ou souffrent de malnutrition.

### **Traitement du surdosage :**

Un traitement médical urgent est nécessaire en cas de surdosage, même si des symptômes de surdosage ne sont pas présents.

Si le surdosage est suspecté ou confirmé, demandez immédiatement l'avis du Centre Antipoison et adressez le patient au Service d'Urgences le plus proche pour la gestion et l'expertise du traitement. Cela devrait aussi se produire chez les patients ne présentant pas de symptômes ou de signes de surdosage en raison du risque de lésion hépatique retardée.

Lorsqu'on soupçonne que le patient a ingéré plus de 150 mg/kg de paracétamol au cours de la dernière heure, on doit lui administrer des doses répétées de charbon de bois activé par voie orale. Cependant, si on doit administrer de l'acétylcystéine ou de la méthionine par voie orale, il est préférable d'éliminer le charbon de bois de l'estomac pour éviter qu'il ne réduise l'absorption de l'antidote.

### **Antidotes**

## Resumé des Caractéristiques du Produit

Il y a lieu d'administrer de la N-acétylcystéine par voie intraveineuse ou par voie orale dès que possible après l'ingestion. C'est pendant les 8 premières heures qui suivent le surdosage qu'elle est la plus efficace. L'effet de l'antidote diminue ensuite progressivement. Néanmoins, on a montré qu'un traitement pendant 24 heures et plus après l'ingestion reste bénéfique.

C'est pendant les 10 premières heures qui suivent l'ingestion de la dose excessive de paracétamol que la méthionine est la plus efficace. La lésion hépatique est plus fréquente et plus sévère si le traitement par méthionine est instauré plus de 10 heures après l'ingestion.

L'absorption orale pourrait être réduite par l'induction de vomissements ou par l'administration de charbon de bois activé.

### **Lié à la caféine :**

Les symptômes habituels comportent douleur épigastrique, vomissement, anxiété, nervosité, agitation, insomnie, excitation, secousses musculaires, confusion, tremblements et convulsions. En cas de prise importante de caféine, il peut aussi apparaître une hyperglycémie. Les symptômes cardiaques comportent une tachycardie et une arythmie cardiaque. Les symptômes sont contrôlés en réduisant ou en arrêtant la prise de caféine.

Des symptômes cliniquement significatifs de surdosage de caféine apparaissent avec ce produit si la quantité ingérée est associée à une sérieuse toxicité hépatique liée au paracétamol.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Autres analgésiques et antipyrétiques; Acide salicylique et dérivés, Code ATC: N02B A51.

#### **Mécanisme d'action**

L'acide acétylsalicylique a des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, principalement dues à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines et des thromboxanes provenant de l'acide arachidonique, par acétylation irréversible des enzymes cyclo-oxygénases (COX).

Le paracétamol a des propriétés analgésiques et antipyrétiques, mais contrairement à l'acide acétylsalicylique, il n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire.

L'addition de caféine augmente les effets antinociceptifs de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol.

#### **Effets pharmacodynamiques**

##### ***Acide acétylsalicylique***

L'acide acétylsalicylique est un anti-inflammatoire, principalement par inhibition des médiateurs inflammatoires via l'inhibition de la cyclooxygénase dans les tissus périphériques. Cette suppression de la voie de la cyclooxygénase dans les tissus périphériques peut mener à son premier effet indésirable d'irritation gastrique.

De faibles doses d'acide acétylsalicylique affectent l'agrégation plaquettaire par inhibition irréversible de la cyclooxygénase plaquettaire (COX-1). Cet effet dure pendant la durée de vie de la plaquette et empêche la formation du facteur de coagulation thromboxane A2. A doses plus élevées (supérieures à 150-300 mg/jour), l'acide acétylsalicylique inhibe de manière réversible la formation de prostaglandine I2 (prostacycline) dépendant de la cyclooxygénase dans les cellules endothéliales. La prostaglandine I2 est un vasodilatateur artériel et inhibe l'agrégation plaquettaire, cependant il n'y a aucune preuve que l'aspirine soit thrombogène chez l'homme.

##### ***Paracétamol***

## Resumé des Caractéristiques du Produit

Des mécanismes d'action centraux ont été proposés pour le paracétamol et les tissus périphériques peuvent être influencés différemment. Pour les prostaglandines protectrices du tractus gastro-intestinal, seul un léger effet inhibiteur du paracétamol a été rapporté.

### *Caféine*

La caféine augmente l'effet analgésique du paracétamol et de l'acide acétylsalicylique et raccourcit le délai d'apparition de l'effet analgésique.

### **Etudes dans la migraine**

L'efficacité des comprimés d'Excedryn Migraine & Maux de tête dans le traitement des crises aiguës de migraine a été confirmée dans 3 études en double aveugle, à dose unique, contre placebo et dans 2 études en double aveugle, à dose unique, contre placebo et comparateur actif, une contre ibuprofène 400 mg et l'autre contre sumatriptan 50 mg. Dans ces études, la dose unique d'Excedryn Migraine & Maux de tête correspondait à 2 comprimés (500 mg d'acide acétylsalicylique, 500 mg de paracétamol, 130 mg de caféine).

Dans le cadre des trois études réalisées contre placebo, Excedryn Migraine & Maux de tête était plus efficace que le placebo pour rendre l'intensité de la douleur des migraines plus légère ou inexistante 2 heures après l'administration chez les patients traités. Il a commencé à soulager les symptômes de la migraine – comme la douleur ressentie – en l'espace de 30 minutes.

Au cours d'une étude contre placebo et substance active, Excedryn Migraine & Maux de tête et l'ibuprofène (2 comprimés de 200 mg d'ibuprofène) ont été comparés dans le traitement de la migraine. Il a été montré qu'Excedryn Migraine & Maux de tête soulage bien plus la douleur que l'ibuprofène, à partir de 2 heures après l'administration, et nécessite 20 minutes de moins pour soulager la douleur de manière significative sur le plan clinique.

Au cours d'une autre étude pilote contre placebo et substance active, Excedryn Migraine & Maux de tête a été comparé avec le sumatriptan 50 mg et un placebo, dans le traitement précoce de la migraine. Dans cette étude, il a été montré qu'Excedryn Migraine & Maux de tête est significativement plus efficace que le sumatriptan 50 mg pour réduire l'intensité de la douleur des migraines pendant la phase de traitement de 4 heures. Le sumatriptan 50 mg s'est avéré plus efficace que le placebo concernant cette variable, mais pas à un niveau statistiquement significatif.

Dans une étude séparée conduite après la mise sur le marché, contrôlée par placebo et par traitement de référence, Excedryn Migraine & Maux de tête ne s'est pas avéré non-inférieur au sumatriptan 100 mg. Cependant, dans le traitement aigu de la migraine, Excedryn Migraine & Maux de tête a soulagé la douleur et les symptômes pendant plus de 24 heures.

Globalement, l'efficacité d'Excedryn Migraine & Maux de tête a été démontrée en ce qui concerne le soulagement des symptômes migraineux tels que céphalées, nausées, sensibilité à la lumière et au bruit et incapacité fonctionnelle.

### **Etudes dans les céphalées**

L'efficacité des comprimés d'Excedryn Migraine & Maux de tête a été évaluée dans 4 études indépendantes, multicentriques, en double aveugle, contre placebo et paracétamol 1000 mg, avec permutation croisée, dans le traitement de la céphalée de tension épisodique. Dans toutes ces études, Excedryn Migraine & Maux de tête s'est avéré systématiquement supérieur au placebo et aux comparateurs actifs (mono-substances) en ce qui concerne toutes les mesures d'efficacité de l'intensité et du soulagement de la douleur pendant toute la période d'observation.

Une autre étude clinique multicentrique, en double aveugle, menée dans la céphalée de tension, a comparé le début de l'analgésie entre Excedryn Migraine & Maux de tête, un placebo et 400 mg d'ibuprofène. Dans cette étude, les sujets traités par Excedryn Migraine & Maux de tête ont fait état d'un soulagement de la douleur significativement plus marqué que les sujets traités par placebo entre 15 minutes et 4 heures. Cette observation a été manifeste à la fois pour les critères d'évaluation Soulagement de la douleur et Répondeurs.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Acide acétylsalicylique

#### Absorption

Après administration orale, l'acide acétylsalicylique est complètement résorbé dans le tractus gastro-intestinal. Environ 70% d'une dose d'acide acétylsalicylique atteint la circulation sous forme inchangée ; les 30% restant sont hydrolysés en acide salicylique pendant l'absorption par les estérases dans le tube digestif, le foie ou le plasma. Le pic de concentration plasmatique du salicylate est atteint en 1 à 2 heures avec des doses uniques. Les aliments réduisent la vitesse mais pas l'étendue de l'absorption.

#### Distribution

L'acide salicylique est largement distribué dans tous les tissus et liquides du corps, y compris le système nerveux central. Les concentrations les plus élevées sont trouvées dans le plasma, le foie, le cortex rénal, le cœur et les poumons. L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique se lient partiellement aux protéines sériques, et principalement à l'albumine. La liaison protéique du salicylate est dépendante de la concentration, c'est-à-dire non linéaire. A faibles concentrations (< 100 microgrammes/millilitre (mcg/mL)), environ 90% du salicylate plasmatique est lié à l'albumine, alors qu'à concentrations plus élevées (> 400 (mcg/mL)), seulement 40-70% est lié.

L'acide salicylique traverse le placenta et est excrété dans le lait maternel.

#### Métabolisme

L'acide acétylsalicylique est hydrolysé dans le plasma en acide salicylique (avec un temps de demi-vie de 15-20 minutes) de sorte que les taux plasmatiques d'acide acétylsalicylique sont essentiellement indétectables 1-2 heures après l'administration. L'acide salicylique est principalement conjugué dans le foie pour former l'acide salicylurique par conjugaison avec la glycine, le salicyl phénolique glucuronide et le salicyl acyl glucuronide par conjugaison avec l'acide glucuronique, et un nombre de métabolites mineurs. Après une simple dose d'1 g d'acide acétylsalicylique, la demi-vie moyenne de l'acide salicylique est d'environ 6 heures. Le métabolisme du salicylate est saturable, et la clairance totale du corps diminue à des concentrations sériques plus élevées à cause de la capacité limitée du foie à former à la fois l'acide salicylurique et le glucuronide phénolique. La demi-vie du salicylate varie en fonction du dosage. Suite à des doses toxiques (10-20 grammes (g)), la demi-vie plasmatique peut être augmentée à plus de 20 heures.

#### Élimination

L'acide salicylique et ses métabolites sont excrétés par les reins. L'excrétion rénale du médicament inchangé dépend du pH urinaire. Quand le pH urinaire passe de 5 à 8, une fraction plus importante de la dose administrée est éliminée sous forme d'acide salicylique libre, et la clairance rénale de l'acide salicylique libre passe de <5% à >80%. Aux doses thérapeutiques, environ 10 % est excrété dans l'urine sous forme d'acide salicylique, 75% sous forme d'acide salicylurique, et 10% de phénolique et 5% d'acyl glucuronides de l'acide salicylique.

### Paracétamol

#### Absorption :

Le paracétamol est rapidement absorbé du tractus gastro-intestinal, les pics plasmatiques étant atteints environ 30 minutes à 2 heures après l'ingestion.

#### Distribution :

La liaison aux protéines plasmatique est négligeable aux concentrations thérapeutiques habituelles, mais elle augmente avec les concentrations croissantes.

#### Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine, principalement sous forme de glucurono- et de sulfo-conjugués.

Un métabolite hydroxylé mineur qui est habituellement produit en très petites quantités dans le foie par des oxydases à fonctions mixtes, et qui est habituellement détoxifié par conjugaison avec le glutathion hépatique, peut s'accumuler après un surdosage de paracétamol et causer des dommages au foie.

#### Élimination :

Moins de 5% sont excrétés sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination varie d'environ 1 à 4 heures.

## **Caféine**

### Absorption :

La caféine est complètement et rapidement absorbée après administration orale, les pics de concentration étant atteints entre 5 et 90 minutes après la prise chez les sujets à jeun. Il n'y a pas de signes de métabolisme présystémique.

### Distribution :

La caféine se distribue dans tous les liquides corporels. La liaison moyenne de la caféine aux protéines plasmatiques est de 35%.

### Métabolisme :

La caféine est métabolisée presque complètement par oxydation, déméthylation et acétylation, et est excrétée dans l'urine. Les principaux métabolites sont la 1-méthylxanthine, la 7-méthylxanthine et la 1,7-diméthylxanthine (paraxanthine). Des métabolites mineurs sont notamment l'acide 1-méthylurique et le 5-acétylamino-6-formylamino-3-méthyluracile (AMFU).

### Élimination :

L'élimination se fait presque entièrement par métabolisme hépatique chez l'adulte.

Chez les adultes, il existe une forte variabilité individuelle du taux d'élimination. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique est de 4,9 heures, avec un intervalle de 1,9-12,2 heures.

## **Combinaison**

Dans la combinaison des trois ingrédients actifs, la quantité de chaque substance est faible. Dès lors, il n'y a pas de saturation des processus d'élimination avec les risques qui en découlent d'augmentation de la demi-vie et de la toxicité.

Les données pharmacocinétiques pour la combinaison fixe d'acide acétylsalicylique, de paracétamol et de caféine sont conformes aux profils pharmacocinétiques établis pour chacune des substances prises isolément ou pour la combinaison de chaque analgésique avec la caféine.

On ne connaît pas d'interactions médicamenteuses critiques entre l'acide acétylsalicylique, le paracétamol et la caféine, ni d'augmentation du risque d'interactions avec d'autres médicaments du fait de leur utilisation combinée. Les observations relatives à la pharmacocinétique d'Excedryn Migraine & Maux de tête ont été celles qui avaient été prévues, et on n'a pas observé d'interactions entre les 3 substances actives.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### **Acide acétylsalicylique**

Des études précliniques réalisées sur les animaux et utilisant l'acide acétylsalicylique ne montrent pas de toxicité sur les organes, à l'exception d'effets sur la muqueuse gastro-intestinale et, à des doses élevées, des lésions rénales. L'acide acétylsalicylique n'est ni mutagène, ni carcinogène.

On a constaté que les salicylés ont des effets tératogènes à doses toxiques pour la mère chez un certain nombre d'espèces animales (par ex. malformations cardiaques et squelettiques, anomalies de la ligne médiane). Il y a eu des rapports faisant état d'un trouble de l'implantation, d'effets embryotoxiques et fœtotoxiques et de trouble de la capacité d'apprentissage dans la descendance après exposition prénatale.

### **Paracétamol**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme à des doses thérapeutiques pertinentes.

Des études conventionnelles utilisant les standards actuellement acceptés pour l'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement ne sont pas disponibles.

Un surdosage peut donner lieu à une hépatotoxicité grave.

## **Caféine**

## Resumé des Caractéristiques du Produit

La caféine s'est révélée dépourvue de risque mutagène et oncogène. Dans des études chez différentes espèces animales (rat, souris, lapin), de très hautes doses de caféine ont été associées à une augmentation du risque de malformation congénitales.

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1 Liste des excipients

*Noyau du comprimé :*

Hydroxypropylcellulose à faible substitution

Cellulose microcristalline (E 460)

Acide stéarique

*Pelliculage :*

Hypromellose (E 464)

Dioxyde de titane (E 171)

Propylèneglycol

Acide benzoïque (E 210)

Cire de carnauba (E 903)

#### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

#### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

#### 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

Plaquettes de sécurité blanches, opaques ou transparentes, constituées de PVC/PCTFE/PVC avec opercule en laminat d'aluminium laqué.

Plaquettes blanches, opaques ou transparentes, constituées de PVC/PCTFE/PVC avec opercule en aluminium laqué non-laminé.

Plaquettes blanches, opaques ou transparentes, constituées de PVC/PCTFE/PVC avec un double opercule de sécurité enfants en aluminium / polyéthylène de téréphtalate (PET).

Tailles d'emballages: 10, 16, 20, 30 et 32 comprimés pelliculés.

Tous les types ou présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

## Resumé des Caractéristiques du Produit

Haleon Belgium  
Da Vincilaan 5  
B-1930 Zaventem

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

BE : BE352493

LU : 2010040086

- 0967706 EXCEDRYN MIGRAINE & MAUX DE TETE CPR.PELLIC. 1\*30 CPR.SS BLIST.BLANC

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

Date de première autorisation : 19 novembre 2009

Date de dernier renouvellement : 12 juin 2014

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 01/2025

Date d'approbation du texte : 02/2025