

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aspirine Cafeine 650 mg/65 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique 650 mg, caféine 65 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Aspirine Cafeine ne peut pas être pris pendant plus de 3 à 5 jours sans avis médical.

#### **Adultes et enfants de plus de 12 ans :**

650 mg d'acide acétylsalicylique par prise et 65 mg de caféine par prise, à répéter toutes les 4 à 8 heures.

Ne pas dépasser une posologie journalière maximale de 4 grammes d'acide acétylsalicylique.

#### **Patients âgés :**

650 mg d'acide acétylsalicylique par prise et 65 mg de caféine par prise, à répéter toutes les 4 à 8 heures.

Les patients âgés ne peuvent utiliser que maximum 3 comprimés d'Aspirine Cafeine par jour.

Population pédiatrique

#### **Enfants âgés de moins de 12 ans :**

Aspirine Cafeine ne convient pas aux enfants âgés de moins de 12 ans.

#### Mode d'administration

Par voie orale.

Les comprimés doivent de préférence être pris après les repas, avec une grande quantité de liquide.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, à d'autres salicylés ou à (l'un) des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Ulcères gastriques et duodénaux, et antécédents de ces affections.
- Situations cliniques à risque d'hémorragie.
- Traitement concomitant avec des anticoagulants (p. ex. des dérivés de la coumarine, l'héparine).
- Asthme ou hypersensibilité connue aux salicylés, allergie croisée avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et avec la tartrazine.
- Diminution importante de la fonction rénale.
- Pendant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association d'Aspirine Cafeine avec le méthotrexate (en cas d'utilisation de doses égales ou supérieures à 15 mg de méthotrexate par semaine, voir rubrique 4.5 «Interactions»).
- Insuffisance cardiaque sévère.

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

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence dans les situations suivantes :

- Chez les patients présentant des affections d'origine allergique (p. ex. rhume des foins, polypose nasale, urticaire) ou des infections chroniques des voies respiratoires et chez les patients présentant une hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), un risque de crises d'asthme existe (ce qu'on appelle une intolérance aux analgésiques/asthme analgésique). Dans ces cas, le traitement doit être interrompu. L'hypersensibilité connue aux AINS constitue une contre-indication absolue (voir rubrique 4.3 «Contre-indications»).
- L'acide acétylsalicylique ne peut jamais être associé aux anticoagulants sans surveillance médicale. Des cas d'hémorragie sévère (p. ex. hémorragie intracérébrale) sont très rarement rapportés (voir rubriques 4.3 «Contre-indications» et rubrique 4.5 «Interactions»).
- Des saignements, des ulcères ou des perforations au niveau gastro-intestinal peuvent survenir pendant tout traitement par acide acétylsalicylique, même chez les patients n'ayant aucun antécédent de ces affections (voir rubriques 4.5 «Interactions» et rubrique 4.8 «Effets indésirables»).
- Les groupes à risque classiques (patients âgés, patients ayant un faible poids corporel) et les patients sous traitement concomitant par anticoagulants et antiagrégants nécessitent une attention particulière (voir rubriques 4.5 «Interactions»). Dans tous les cas, le traitement doit être arrêté si une hémorragie gastro-intestinale survient.
- La prudence est de rigueur en cas d'utilisation chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique, une déshydratation, la goutte, une hypertension non maîtrisée, un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou un diabète ainsi que chez les patients utilisant des diurétiques (voir rubrique 4.5 «Interactions»).
- Les patients ayant une altération de la fonction rénale ou une réduction de la circulation cardiovasculaire (p.ex. en cas de pathologie vasculaire rénale, insuffisance cardiaque congestive, déplétion volémique, opération lourde, septicémie ou problèmes hémorragiques), car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'insuffisance rénale et de décompensation rénale.

- L'utilisation prolongée de doses journalières élevées est déconseillée, entre autres parce que le rôle éventuel des doses élevées de salicylés dans la genèse d'une néphropathie chronique n'a jamais pu être exclu avec certitude.
- Salicylisme:  
La sensibilité individuelle est fort variable. Les personnes âgées sont plus sensibles que les jeunes adultes (voir rubrique 4.8 «Effets indésirables»).
- La prudence est de rigueur chez les patients souffrant de ménorragie ou métrorragie (risque de menstruations abondantes et prolongées) et chez les patients avec un dispositif intra-utérin (voir rubrique 4.5 «Interactions»).
- Les femmes doivent consulter immédiatement un médecin en cas de grossesse.
- Ce médicament peut induire une tendance accrue aux saignements pendant et après les interventions chirurgicales (y compris les petites interventions, p. ex. extractions dentaires), car l'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire et cet effet persiste pendant les quelques jours suivant l'administration.
- Ne pas prendre d'acide acétylsalicylique peu avant ou juste après l'ingestion d'alcool.
- Après l'utilisation de salicylés au cours d'infections induites par le virus naturel de la varicelle, le syndrome de Reye a été rapporté (voir rubrique 4.8 «Effets indésirables»). Les patients vaccinés contre la varicelle doivent donc éviter l'utilisation de salicylés pendant les 6 semaines suivant la vaccination.
- Les produits inhibant la synthèse de la cyclooxygénase/des prostaglandines pourraient altérer la fertilité féminine. Cet effet, réversible à l'arrêt du traitement, n'a néanmoins pas été signalé avec l'acide acétylsalicylique (voir rubrique «4.6 Fertilité, grossesse et allaitement»)
- En raison de la dose de caféine, les patients présentant des arythmies cardiaques telles qu'une tachycardie sinusale/des extrasystoles (risque d'aggravation), une cirrhose hépatique (risque d'accumulation de la caféine) ou une augmentation de l'activité thyroïdienne (risque d'aggravation des effets secondaires de la caféine) ainsi que les patients souffrant de syndromes anxieux (risque d'aggravation) ne peuvent prendre que maximum 2 comprimés d'Aspirine Cafeine (ce qui équivaut à 130 mg de caféine) en une seule prise.
- On pourrait supposer que la présence de caféine dans cette association pourrait inciter à une utilisation prolongée.
- L'utilisation concomitante d'Aspirine Cafeine avec de grandes quantités de boissons contenant de la caféine (p. ex. thé, café, coca, boissons énergisantes) est déconseillée.

#### Population pédiatrique

- Chez l'enfant de moins de 12 ans présentant une fièvre probablement d'origine virale (principalement le virus de la varicelle, influenza A, influenza B), l'utilisation de l'acide acétylsalicylique n'est indiquée que lorsque d'autres médicaments n'auront eu aucun résultat ou un résultat insuffisant. Si des pertes de connaissances ou des vomissements persistants se manifestaient durant un traitement par acide acétylsalicylique, il y a lieu d'être conscient qu'il se pourrait qu'il s'agisse du syndrome de Reye, une maladie très rare

mais parfois à issue fatale, qui nécessite toujours un traitement immédiat. A ce jour, une relation causale directe avec la prise de médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique n'a pu encore être démontrée avec certitude. Dans tous les cas, il est nécessaire d'interrompre le traitement si ces symptômes ou des effets indésirables déjà mentionnés apparaissent (voir rubrique 4.8 «Effets indésirables»).

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

### Associations contre-indiquées

- Méthotrexate à des posologies supérieures à 15 mg/semaine et inférieure à 15 mg/semaine: augmentation de la toxicité hématologique (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les substances anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés) (voir rubrique 4.3 «Contre-indications»).
- Anticoagulants(p. ex. dérivés coumariniques, héparine), thrombolytiques), autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire/de l'hémostase, ticlopidine, pentoxifylline : risque hémorragique accru lorsque ces médicaments sont associés à l'acide acétylsalicylique (voir rubriques 4.3 «Contre-indications» et rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### Associations déconseillées

- Uricosuriques (p. ex. benzbromarone, probénécide) : diminution de l'effet de ces médicaments.

### Associations à utiliser avec prudence

- Autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris les pyrazolones) en association avec des doses plus élevées de salicylés: risque accru d'ulcères et d'hémorragies au niveau gastro-intestinal en raison d'un effet synergique (voir rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS): risque accru d'hémorragies gastro-intestinales en raison d'un effet synergique (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- Digoxine ou barbituriques: les concentrations plasmatiques de digoxine ou de barbituriques augmentent en raison d'une diminution de l'excrétion rénale.
- Lithium: augmentation des taux plasmatiques de lithium.
- Médicaments antidiabétiques (p. ex. insuline, sulfamides hypoglycémiant) : augmentation de l'effet hypoglycémiant en association avec des doses élevées d'acide acétylsalicylique en raison d'une action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique et d'un déplacement des sulfamides hypoglycémiant de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques.
- Diurétiques (spironolactone et tous les autres antagonistes de l'aldostérone ; furosémide et tous les autres diurétiques de l'anse) en association avec des posologies plus élevées d'acide acétylsalicylique: réduction de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Si un diurétique est administré simultanément avec

l'acide acétylsalicylique, il faut s'assurer que le patient est suffisamment hydraté et surveiller la fonction rénale et la tension artérielle, surtout au début du traitement avec le diurétique.

- Glucocorticoïdes systémiques à l'exception de l'hydrocortisone utilisés en thérapie de substitution en cas de maladie d'Addison: diminution des concentrations sanguines du salicylé pendant le traitement par corticostéroïdes et risque de surdosage en salicylés après l'arrêt de ce traitement en raison d'une augmentation de l'élimination des salicylés par les corticostéroïdes. Un traitement concomitant par glucocorticoïdes augmente le risque d'hémorragies gastro-intestinales.
- Antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, antagonistes du calcium) en association avec des posologies plus élevées d'acide acétylsalicylique: réduction de la filtration glomérulaire secondaire à l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices. De plus, l'effet antihypertenseur est également réduit. Il est recommandé de bien contrôler la tension artérielle et la fonction rénale au début du traitement et d'hydrater régulièrement le patient.
- Acide valproïque: augmentation de la toxicité de l'acide valproïque secondaire à un déplacement de l'acide valproïque de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques.
- Alcool: augmentation de l'atteinte de la muqueuse gastro-intestinale et allongement du temps de saignement en raison des effets additifs de l'acide acétylsalicylique et de l'alcool.
- Sulfamides (médicaments anti-infectieux): augmentation de l'effet de ces médicaments.
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium: augmentation de l'excrétion rénale des salicylés (en raison d'une alcalinisation de l'urine) en cas d'administration concomitante.
- Interféron alph : risque d'inhibition de leur effet.
- DIU: risque discutable de réduction d'efficacité du stérilet intra-utérin.
- Des données expérimentales indiquent qu'en cas d'utilisation concomitante, l'ibuprofène peut réduire l'effet de faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire. Néanmoins, en raison des limites de ces données et de l'incertitude relative à l'extrapolation de données ex vivo à la situation clinique, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant l'utilisation régulière d'ibuprofène, et un effet cliniquement significatif est considéré comme peu probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1 «Propriétés pharmacocinétiques»).
- La caféine est un antagoniste de l'effet sédatif de nombreuses substances, p. ex. barbituriques et antihistaminiques.
- La caféine cause une augmentation de l'effet tachycardisant notamment des sympathomimétiques et de la thyroxine. Les interactions avec d'autres médicaments (p. ex. diazépines) peuvent varier selon l'individu.
- La dégradation hépatique de la caféine est ralentie par les contraceptifs oraux, la cimétidine et le disulfirame, et accélérée par les barbituriques et le tabagisme. La caféine diminue

l'excrétion de la théophylline et augmente la dépendance aux médicaments de type éphédrine.

- Le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est l'enzyme principal impliquée dans le métabolisme de la caféine. Une interaction entre la caféine et des produits substrat de l'enzyme CYP1A2 (p.ex. certains antidépresseurs tricycliques, warfarine) est donc possible.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer négativement l'évolution de la grossesse et/ou le développement embryonnaire et fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques font suspecter l'existence d'un risque accru de fausses couches et malformations après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Ce risque augmenterait en fonction de la durée et de la dose de la thérapie. Les données disponibles ne confirment pas l'existence d'un lien entre la prise d'acide acétylsalicylique et un risque accru de fausses couches. Pour l'acide acétylsalicylique, les données épidémiologiques disponibles concernant les malformations ne sont pas cohérentes, mais un risque accru de gastroschisis n'a pu être exclu. Une étude prospective réalisée chez environ 14800 paires mère/enfant ayant subi une exposition au début de la grossesse (1<sup>er</sup> au 4<sup>e</sup> mois) n'a démontré aucun lien avec un nombre plus élevé de malformations.

Des études effectuées chez l'animal ont démontré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3« Données de sécurité préclinique »).

À partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, l'utilisation d'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. Au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'administration d'acide acétylsalicylique doit être évitée, sauf en cas d'absolue nécessité. En cas de traitement avec des médicaments à base d'acide acétylsalicylique chez des femmes souhaitant tomber enceintes ou pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse, utiliser la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios doit être envisagée après une exposition à Aspirine Cafeine pendant plusieurs jours à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Le traitement avec Aspirine Cafeine doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

**Pendant le dernier 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 d'une hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale pouvant évoluer en une insuffisance rénale s'accompagnant d'un oligohydramnios (voir ci-dessus);

**exposer la mère et l'enfant (à la fin de la grossesse) à:**

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même après l'administration de très faibles posologies.
- une inhibition des contractions utérines pouvant donner lieu à un travail retardé ou prolongé lors de l'accouchement.

Par conséquent, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la

grossesse (voir rubrique 4.3 « Contre-Indications »).

Des études n'ont pas démontré d'association entre des malformations congénitales et la consommation maternelle de caféine chez l'être humain.

#### Allaitement

La caféine et ses métabolites s'éliminent dans le lait maternel.

Pendant l'allaitement la santé et le comportement de l'enfant peuvent être influencé par la caféine absorbée dans le lait maternel.

De faibles quantités de salicylés et leurs métabolites s'éliminent dans le lait maternel.

Etant donné qu'à ce jour, aucun effet indésirable n'a été observé chez les nouveau-nés après une utilisation occasionnelle, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement.

L'allaitement doit néanmoins être interrompu prématurément en cas d'utilisation régulière ou d'utilisation de posologies élevées.

#### Fertilité

Il existe des données limitées établissant que les produits inhibant la synthèse de la cyclooxygénase/des prostaglandines pourraient altérer la fertilité féminine en raison d'un effet sur l'ovulation. Cet effet, réversible à l'arrêt du traitement, n'a néanmoins pas été signalé avec l'acide acétylsalicylique, tant en cas de prise fréquente que peu fréquente (voir rubrique «4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

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

Aucun effet n'a été constaté sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont basés sur des rapports post marketing spontanés avec Aspirine Caféine (traitements oraux à court et à long terme). Une énumération selon les catégories de fréquence CIOMS III n'est donc pas applicable.

**Tableau 1 : Totalité des effets indésirables survenus pendant le traitement par Aspirine Cafeine**

<b>Fréquence: indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)</b>
<b>Affections gastro-intestinales:</b>
<i>Secondaires à l'acide acétylsalicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles du système gastro-intestinal supérieur et inférieur, notamment : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ signes généraux et symptômes de dyspepsie</li> <li>○ douleur gastro-intestinale et abdominale</li> <li>○ rarement, inflammation gastro-intestinale</li> <li>○ ulcère gastro-intestinal, pouvant très rarement mener à une hémorragie de l'ulcère gastro-intestinal et à une perforation, se manifestant par les symptômes et signes cliniques et biologiques respectifs de ces affections.</li> </ul> </li> </ul>
<i>Secondaires à la caféine</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'utilisation de doses thérapeutiques peut entraîner des plaintes gastriques</li> </ul>
<b>Affections vasculaires:</b>
<i>Secondaires à l'acide acétylsalicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En raison de son effet inhibiteur sur les plaquettes sanguines, l'acide acétylsalicylique peut être associé à un risque accru d'hémorragies. Exemples d'hémorragies possibles : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ hémorragie péri-opératoire</li> <li>○ hématomes</li> <li>○ épistaxis</li> <li>○ hémorragies génito-urinaires</li> <li>○ des hémorragies gingivales ont été observées</li> <li>○ rarement à très rarement, des hémorragies graves, pouvant menacer le pronostic vital dans des cas isolés, ont été signalées : hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrale (en particulier chez les patients ayant une hypertension non maîtrisée et/ou en cas d'utilisation concomitante de médicaments anti-hémostatiques).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique:</b>
<i>Secondaires à l'acide acétylsalicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'hémorragie peut mener à une anémie post-hémorragique aiguë et chronique/à une anémie ferriprive (pouvant notamment survenir suite à des microhémorragies occultes), se manifestant par les symptômes et signes cliniques et biologiques respectifs de ces affections, notamment : asthénie, pâleur, hypoperfusion.</li> <li>• Une hémolyse et une anémie hémolytique ont été signalées chez des patients atteints de formes sévères de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).</li> <li>• Des cas isolés de thrombopénie ont été décrits.</li> </ul>
<b>Affections cardiaques:</b>
<i>Secondaires à la caféine</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des doses élevées de caféine peuvent entraîner des affections cardiaques notamment palpitations, bouffées vasomotrices, arythmies, hypertension et tachycardie</li> </ul>
<b>Affections du rein et des voies urinaires:</b>
<i>Secondaires à l'acide salicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des troubles de la fonction rénale et une insuffisance rénale aiguë ont été signalés.</li> <li>• L'élimination d'acide urique est influencée par les salicylés, qui en inhibent la sécrétion tubulaire à une posologie de 1 à 2 g/jour et la résorption tubulaire à une posologie de 5 à 6 g/jour.</li> </ul>
<b>Affections du système immunitaire:</b>
<i>Secondaires à l'acide salicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les réactions d'hypersensibilité se manifestant par les signes cliniques et biologiques</li> </ul>

respectifs sont notamment : syndrome asthmatique, réactions légères à modérées pouvant toucher la peau, les voies respiratoires, le système gastro-intestinal et le système cardiovasculaire, dont les symptômes sont notamment une éruption cutanée, une urticaire, un œdème, un prurit, une rhinite, une congestion nasale, une dyspnée d'origine cardiorespiratoire, et très rarement des réactions graves incluant un choc anaphylactique.
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</b>
<i>Secondaires à l'acide salicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des cas isolés de réactions cutanées graves ont été décrits.</li> </ul>
<b>Affections métaboliques et nutritionnelles:</b>
<i>Secondaires à l'acide salicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des cas isolés d'hypoglycémie ont été décrits.</li> </ul>
<b>Affections hépatobiliaires:</b>
<i>Secondaires à l'acide salicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des troubles hépatiques transitoires s'accompagnant d'une augmentation des taux de transaminases hépatiques ont très rarement été signalés.</li> </ul>
<b>Affections du système nerveux / affections de l'oreille et du labyrinthe:</b>
<i>Secondaires à l'acide salicylique</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas d'administration prolongée de doses élevées, un salicylisme peut survenir : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ acouphènes (généralement le premier signe)</li> <li>○ difficultés d'audition</li> <li>○ fatigue</li> <li>○ soif</li> <li>○ hyperventilation</li> <li>○ vomissements</li> </ul> </li> </ul>
La sensibilité individuelle est très variable. Les personnes âgées sont plus sensibles que les jeunes adultes. En cas d'acouphènes, il est conseillé d'arrêter le traitement, éventuellement de manière temporaire.
<i>Secondaires à la caféine</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête</li> <li>• Insomnie</li> <li>• Agitation intérieure</li> </ul>

### Population pédiatrique

Le syndrome de Reye est une affection très rare, mais parfois fatale, pouvant survenir chez les enfants âgés de moins de 12 ans présentant une fièvre probablement d'origine virale qui sont traités par acide acétylsalicylique. Ce syndrome se manifeste par les symptômes suivants :

- perte de connaissance
- vomissements persistants

Il est nécessaire d'interrompre le traitement si ces effets indésirables surviennent.

Le syndrome de Reye exige un traitement immédiat (voir également rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

### 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:

## Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles, Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

[crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ; Tel. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments

[pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) ; Tel. : (+352) 247-85592

### 4.9 Surdosage

Une toxicité aux salicylés (l'administration de doses > 100 mg/kg/jour pendant 2 jours peut provoquer une toxicité) peut résulter d'intoxications chroniques, thérapeutiques et d'intoxications aiguës potentiellement fatales (surdosage), allant d'une ingestion accidentelle chez des enfants à des intoxications occasionnelles.

Une intoxication **chronique** aux salicylés peut être difficile à diagnostiquer, car les signes et les symptômes ne sont pas spécifiques. Une légère intoxication chronique aux salicylés, ou salicylisme, ne survient généralement qu'après une prise répétée de doses élevées. Les symptômes sont, entre autres, des vertiges, des acouphènes, une surdité, des sueurs, des nausées et des vomissements, des céphalées et une confusion. Il est possible de maîtriser ces symptômes en diminuant la dose. Des acouphènes peuvent survenir en cas de concentrations plasmatiques comprises entre 150 et 300 microgrammes/ml. Des effets secondaires plus sévères apparaissent en cas de concentrations supérieures à 300 microgrammes/ml.

La principale caractéristique d'une **intoxication aiguë** est une perturbation sévère de l'équilibre acidobasique, qui peut varier selon l'âge et la sévérité de l'intoxication. La sévérité de l'intoxication ne dépend pas seulement des concentrations plasmatiques. L'absorption de l'acide acétylsalicylique peut être ralentie par une réduction de la vidange gastrique ou la formation de concrétions dans l'estomac ou en raison de l'ingestion de formulations à enrobage entérique. Le contrôle de l'intoxication à l'acide acétylsalicylique dépend de son importance, du stade et des symptômes cliniques et des techniques de prise en charge standard d'intoxication qui sont utilisées. Les principales mesures à prendre devraient inclure une accélération de l'excrétion du médicament ainsi que le rétablissement de l'équilibre électrolytique et acidobasique.

La dose potentiellement létale d'acide acétylsalicylique est de 0,150 g d'acide acétylsalicylique/kg. Chez les adultes : intoxication aiguë dès l'absorption d'une dose supérieure à 16 g d'acide acétylsalicylique.

Etant donné les effets physiopathologiques complexes d'une intoxication aux salicylés, les signes et symptômes/résultats d'examens ci-dessous, repris au tableau 2, peuvent survenir.

Le tableau 2 reprend également les signes/symptômes et les mesures thérapeutiques en cas d'intoxication à la caféine.

**Tableau 2 : Symptômes, résultats d'examens et mesures thérapeutiques en cas de surdosage**

Signes et symptômes	Résultats biologiques	Mesures thérapeutiques
<b>Intoxication aux salicylés</b>		
<b>Intoxication légère à modérée</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavage gastrique*</li> <li>• Administration répétée de charbon activé**</li> <li>• Diurèse alcaline forcée</li> </ul>
Tachypnée, hyperventilation, alcalose respiratoire	Alcalose, alcalurie	Correction hydro-électrolytique***
Diaphorèse		
Nausées, vomissements		
<b>Intoxication modérée à sévère</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavage gastrique*</li> <li>• Administration répétée de charbon activé**</li> <li>• Diurèse alcaline forcée</li> <li>• Hémodialyse dans les cas sévères</li> </ul>
Alcalose respiratoire s'accompagnant d'une acidose métabolique compensatoire	Acidose, acidurie	Correction hydro-électrolytique***
Hyperpyrexie		Correction hydro-électrolytique***
Au niveau respiratoire : pouvant aller d'une hyperventilation, d'un œdème pulmonaire d'origine non cardiaque à un arrêt respiratoire, une asphyxie		
Au niveau cardiovasculaire : pouvant aller de dysrythmies, d'une hypotension à un arrêt cardiovasculaire	p. ex. tension artérielle, anomalies de l'ECG	
Perte hydro-électrolytique : déshydratation, oligurie menant à une insuffisance rénale	p. ex. hypokaliémie, hypernatrémie, hyponatrémie, anomalies de la fonction rénale	Correction hydro-électrolytique***
Troubles du métabolisme du glucose, cétose	Hyperglycémie, hypoglycémie (en particulier chez les enfants) Augmentation des taux de cétones	
Acouphènes, surdité		
Au niveau gastro-intestinal : hémorragie GI		

Au niveau hématologique : pouvant aller d'une inhibition plaquettaire à une coagulopathie	p. ex. allongement de l'intervalle PT, hypoprothrombinémie	
Au niveau neurologique: encéphalopathie toxique et dépression du SNC s'accompagnant des signes suivants : pouvant aller d'une léthargie, d'une confusion à un coma et à des crises d'épilepsie		
<b>Intoxication à la caféine</b>		
Une prise de 1 g de caféine ou plus sur un court laps de temps peut être associée à des symptômes d'intoxication du système nerveux central et des crampes.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induction de vomissements</li> <li>• Lavage gastrique*</li> <li>• Administration de charbon activé**</li> </ul> <p>Les symptômes du système nerveux central et les convulsions peuvent être contrôlés par une administration IV de benzodiazépines et la tachycardie supraventriculaire par une administration IV de propranolol</p>

\* Étant donné que l'absorption est souvent ralentie par un spasme du pylore, un lavage gastrique peut être réalisé, même si une longue durée s'est écoulée depuis la prise.

\*\*\* En fonction de l'état métabolique, administrer une perfusion d'une solution d'hydrogencarbonate de sodium, de citrate de sodium ou de lactate. La normalisation de l'équilibre acidobasique augmente la réserve alcaline; l'acide salicylique est éliminé. Le patient doit boire suffisamment afin d'éviter la déshydratation et faciliter l'excrétion des salicylés.

D'autres alternatives particulières pour le traitement d'une intoxication sont : diurèse, tampon TRIS, hémodialyse, ventilation artificielle/myorelaxation.

#### Population pédiatrique

Chez les enfants, l'acidose métabolique constitue le signe le plus fréquent de surdosage. Les enfants sont plus sensibles à un surdosage que les adultes.

Chez les enfants, une intoxication aiguë peut survenir dès l'administration d'une dose de 0,100 g d'acide acétylsalicylique/kg.

\*\* Chez les enfants, une mesure thérapeutique consiste à faire ingérer du charbon activé (20

g/100 ml) mis en suspension dans une solution de sorbitol à 70 %.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: système nerveux, autres analgésiques et antipyrétiques.

Code ATC: N02BA01 acide acétylsalicylique

Code ATC: N06BC01: caféine

#### Acide acétylsalicylique

##### Action analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique

L'acide acétylsalicylique fait partie du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens acides dotés de propriétés antalgiques, fébrifuges et anti-inflammatoires. L'acide acétylsalicylique agit surtout en périphérie et empêche la libération de quinines, responsables de la douleur.

L'inhibition irréversible démontrée des enzymes cyclo-oxygénases – qui jouent un rôle dans la synthèse des prostaglandines – par l'acide acétylsalicylique explique son action antiphlogistique et antipyrétique.

L'acide acétylsalicylique administré à une posologie orale de 0,3 à 1,0 g, généralement, est utilisé pour soulager la douleur et, en cas d'états fébriles légers, comme en cas de rhume ou de grippe, pour abaisser la température et soulager les douleurs musculaires et articulaires.

Il est également utilisé en cas d'affections inflammatoires aiguës et chroniques telles qu'arthrite rhumatoïde, arthrose et spondylarthrite ankylosante.

#### Inhibition de l'agrégation thrombocytaire

L'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire, en bloquant la synthèse du thromboxane-A<sub>2</sub>.

L'activité sur l'agrégation plaquettaire se manifeste déjà à faibles doses et perdure jusque 4 à 6 jours après l'arrêt du traitement.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation des plaquettes lorsqu'ils sont administrés simultanément. Dans une étude, lorsqu'une dose unique d'ibuprofène de 400 mg a été prise dans les 8 h avant ou dans les 30 min après la prise d'une dose d'aspirine à libération directe (81 mg), il y a eu un effet réduit de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane et l'agrégation des plaquettes. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes liées à l'extrapolation de données ex vivo à la situation clinique impliquent qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée en ce qui concerne l'utilisation régulière d'ibuprofène, et qu'aucun effet significatif d'un point de vue clinique n'est considéré comme probable pour une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 4.5 «Interactions»).

#### Caféine

La caféine est un dérivé xanthique qui, aux posologies thérapeutiques, agit surtout en tant qu'antagoniste des récepteurs de l'adénosine. Ceci entraîne une diminution de l'action inhibitrice de l'adénosine sur le SNC.

A court terme, la caféine atténue les symptômes de fatigue et augmente la capacité

psychologique de travailler. Les effets directs de la caféine sont attribuables à une augmentation du tonus et de la résistance des vaisseaux sanguins cérébraux, ce qui, dans certains types de céphalées, peut contribuer à soulager la douleur.

Il n'est pas prouvé que la caféine puisse augmenter le risque de dépendance aux analgésiques.

### Association acide acétylsalicylique - caféine

La combinaison d'acide acétylsalicylique et de caféine permet de réduire la dose d'acide acétylsalicylique, tout en gardant la même activité analgétique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Acide acétylsalicylique

#### Absorption

Après l'administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Pendant et après l'absorption, l'acide acétylsalicylique est transformé en son principal métabolite actif, l'acide salicylique. Les concentrations plasmatiques maximales d'acide acétylsalicylique et d'acide salicylique sont atteintes au bout de 10-20 minutes et 0,3-2 heures, respectivement.

#### Distribution

Tant l'acide acétylsalicylique que l'acide salicylique se lient fortement aux protéines plasmatiques et se diffusent rapidement dans l'ensemble de l'organisme. L'acide salicylique est excrété dans le lait maternel et traverse le placenta.

#### Métabolisation et excrétion

L'acide salicylique est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique. Les métabolites sont l'acide salicylurique, le salicylphénolglucuronide, le salicylacylglucuronide, l'acide gentisique et l'acide gentisurique.

La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante, car le métabolisme est limité par la capacité des enzymes hépatiques. La demi-vie d'élimination varie dès lors de 2 à 3 heures après des doses faibles à environ 15 heures après des doses élevées. L'acide salicylique et ses métabolites sont essentiellement excrétés par voie rénale.

### Caféine

#### Absorption

La demi-vie d'absorption de la caféine varie entre 2 et 13 minutes et la caféine est presque totalement absorbée après une administration orale. Après l'administration d'une dose de 5 mg/kg de poids corporel, des valeurs de C<sub>max</sub> de 9-10 µg/ml sont atteintes en 30-40 minutes. La biodisponibilité de la caféine administrée par voie orale est pratiquement complète. La liaison aux protéines plasmatiques varie de 30 à 40 % et le volume de distribution est de 0,52-1,06 l/kg.

#### Distribution

La caféine se diffuse dans tous les compartiments, elle traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel (voir aussi rubrique 4.6 «Fertilité, grossesse et allaitement»).

#### Métabolisation et excrétion

La demi-vie plasmatique de la caféine varie de 4,1 à 5,7 heures. Il existe toutefois des variations

inter- et intra-individuelles, suite auxquelles des valeurs de 9 à 10 heures sont également possibles. La caféine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Jusqu'à 86 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine dans un délai de 48 heures, avec tout au plus 1,8 % sous forme de caféine inchangée. Les principaux métabolites sont l'acide 1-méthylurique (12-38 %), la 1-méthylxanthine (8-19 %) et le 5-acétylamino-6-amino-3-méthyluracile (15 %). Les fèces ne contiennent que 2-5 % de la dose. Le principal métabolite est l'acide 1,7-diméthylurique, qui représente 44 % de la quantité totale.

Chez les bébés et les jeunes enfants, les temps de demi-vie plasmatique de la caféine sont plus élevés que chez les adultes, car l'élimination de la caféine s'effectue plus lentement que chez les adultes en raison de l'immaturité du système enzymatique hépatique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Acide acétylsalicylique

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté.

Au cours d'études effectuées chez l'animal, les salicylés ont induit une atteinte rénale en cas d'administration de doses élevées, mais n'ont induit aucune autre atteinte organique.

La mutagénicité de l'acide acétylsalicylique a été largement étudiée en milieu in vitro et in vivo. Aucun élément pertinent indiquant un potentiel mutagène n'a été observé. Les mêmes résultats ont été obtenus au cours d'études de carcinogénicité.

Des effets tératogènes des salicylés ont été démontrés au cours d'études effectuées chez l'animal, pour diverses espèces.

Des troubles de l'implantation, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus et des troubles des capacités d'apprentissage chez les descendants ont été décrits après une exposition prénatale.

#### Caféine

Le profil de sécurité préclinique de la caféine est bien documenté. La DL50 orale aiguë de la caféine est supérieure à 200 mg/kg chez le rat, à 230 mg/kg chez le hamster et le cobaye, à 246 mg/kg chez le lapin et à 127 mg/kg chez la souris. La sensibilité aux effets létaux de la caféine augmente avec l'âge et chez les rats mâles, on observe une toxicité plus élevée que chez les rats femelles.

Le profil tératogène de la caféine est bien connu. L'exposition foétale pendant la grossesse est bien décrite chez l'être humain. Au cours d'une seule étude, divers effets tératogènes, une résorption des fœtus et une diminution du poids des fœtus et du placenta ont été observés chez des rates gestantes exposées à la caféine. Au cours d'études ultérieures réalisées chez l'être humain, aucun lien n'a néanmoins été établi entre les malformations congénitales et la consommation de caféine par la mère.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Amidon de maïs - poudre de cellulose.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver à température ambiante (15 - 25° C).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîte de 10, 20 et 30 comprimés sous plaquettes en Al/PVC.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Bayer SA-NV  
Jan Mommaertsiaan 14  
1831 Diegem (Machelen)  
Tel.: 02 / 535 63 11

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE216535

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

Date de première autorisation : 04.09.2000  
Date de dernier renouvellement : 19.01.2007

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

Date d'approbation du texte : 08/2023