

Mentions légales complètes cumulées

EFFERALGAN 1g, comprimé effervescent
EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable
EFFERALGAN 500 mg, comprimé

DENOMINATION DU MEDICAMENT

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent
EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable
EFFERALGAN 500 mg, comprimé

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

Paracétamol..... 1 g
Pour un comprimé effervescent.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

Paracétamol..... 500 mg
Pour un comprimé effervescent sécable.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Paracétamol..... 500 mg
Pour un comprimé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

Comprimé effervescent.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

Comprimé effervescent sécable.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Comprimé.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

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

Traitement symptomatique des poussées douloureuses de l'arthrose. Un avis médical sera associé.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

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

Posologie et mode d'administration

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

Mode d'administration

Voie orale.

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Posologie

Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et l'ENFANT à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans).

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 comprimés**.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 comprimés** par jour. CTJ : 0,25 € à 1,01 €.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Doses maximales recommandées : voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 comprimés.

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,

- déshydratation.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

Mode d'administration

Voie orale.

Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Posologie

Cette présentation est réservée à **l'adulte et à l'enfant à partir de 13 kg** (soit environ à partir de 2 ans).

Chez l'enfant, il est impératif **de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Pour les enfants ayant un poids de **13 à 20 kg** (environ 2 à 7 ans), la posologie est de 1 demi comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 demi-comprimés par jour**. CTJ : 0,06 € à 0,25 €.

Pour les enfants ayant un poids de **21 à 25 kg** (environ 6 à 10 ans), la posologie est de 1 demi comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 demi-comprimés par jour**. CTJ : 0,06 € à 0,38 €.

Pour les enfants ayant un poids de **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**. CTJ : 0,13 € à 0,51 €.

Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**. CTJ : 0,13 € à 0,76 €.

Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) :

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

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 h entre les prises. CTJ : 0,13 € à 1,01 €.

Doses maximales recommandées : voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit, de préférence de 6 heures**, et d'au moins 4 heures.
- Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale

En cas d'Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés.

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Mode d'administration

Voie orale.

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

La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route. Utiliser une autre forme.

Posologie

Cette présentation est réservée **à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg** (soit environ à partir de 8 ans).

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Pour les enfants ayant un poids de **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**. CTJ : 0,12 € à 0,49 €.

Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**. CTJ : 0,12 € à 0,73 €.

Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) :

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

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés par jour**. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés par jour**. Toujours respecter un intervalle de 4 h entre les prises. CTJ : 0,12 € à 0,98 €.

Doses maximales recommandées : voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

- Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.
- Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés.

La dose journalière efficace la plus faible possible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les conditions suivantes :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Contre-indications

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

Mises en garde spéciales

En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.

Pour éviter un risque de surdosage,

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments,
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

Précautions d'emploi

- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
 - poids < 50 kg,
 - insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
 - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »),
 - alcoolisme chronique,
 - malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
 - déshydratation (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

En cas de découverte d'une hépatite virale aigüe, il convient d'arrêter le traitement.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 370 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

Mises en garde

Pour éviter un risque de surdosage

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments,
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- Chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j (voir rubrique « Surdosage »).
- Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique « Surdosage »).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

Précautions d'emploi

- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
 - poids < 50 kg,
 - insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
 - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »),
 - alcoolisme chronique,
 - malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
 - déshydratation (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

En cas de découverte d'une hépatite virale aigüe, il convient d'arrêter le traitement.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 412,4 mg de sodium par comprimé effervescent. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une Intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Mises en garde

Pour éviter un risque de surdosage

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments,
- respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :

- Chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/j (voir rubrique « Surdosage »).
- Chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique « Surdosage »).
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

Précautions d'emploi

- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
 - poids < 50 kg,
 - insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
 - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »),
 - alcoolisme chronique,
 - malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
 - déshydratation (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

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

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

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

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase- peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Grossesse et allaitement

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Surdosage

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par

une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

AUTRES ANALGESIQUES et ANTIPYRÉTIQUES

Code ATC : N02BE01.

N : Système nerveux central

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

Dans une étude clinique EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable a permis d'observer chez 50 % des patients l'obtention d'une analgésie en 20 minutes, soit plus rapidement qu'avec une forme sèche.

Propriétés pharmacocinétiques

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Absorption

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

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques.

Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme orange/pamplemousse*, aspartam, acésulfame potassique.

*Composition de l'arôme orange/pamplemousse : concentré de jus d'orange, huile essentielle et terpènes d'orange, huile essentielle et isolat de pamplemousse, extrait de carthame, linalol, alpha-terpinéol, gama-terpinène, maltodextrine, gomme arabique, acide citrique.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

Acide citrique anhydre, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, saccharine sodique, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Povidone, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, bécénate de glycérol.

Durée de conservation

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

3 ans.

Précautions particulières de conservation

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Pas de précautions particulières de conservation.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Pas d'exigences particulières.

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

17 décembre 1999 / 16 janvier 2006

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

20 décembre 1982 / 16 janvier 2006

EFFERALGAN 500 mg, comprimé

15 juin 1982 / 16 janvier 2006

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Médicament non soumis à prescription médicale.

DONNEES ADMINISTRATIVES

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent

CIP : 3400935291783 : 8 comprimés en tube (polypropylène) : 2,02 €
Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agrée aux Collect.

EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

CIP : 3400932570010 : 16 comprimés sous film thermosoudé (Aluminium/PE) : 2,02 €
Remb. Séc. Soc. à 65 %. Agrée aux Collect

EFFERALGAN 500 mg, comprimé

CIP : 3400932567577 : 16 comprimés sous blister (PVC/Aluminium) : 1,95 €
Remb. Séc. Soc. à 65 %. Agrée aux Collect

CIP : 3400956047024 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). Modèle hospitalier

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EFFERALGAN 1 g, comprimé effervescent ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable ; EFFERALGAN 500 mg, comprimé

Mentions légales complètes

EFFERALGANTAB 1 g, comprimé pelliculé

EFFERALGANTAB 1 g, comprimé pelliculé. COMPOSITION Comprimé pelliculé : Paracétamol 1000,00 mg. Excipients : Hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, béhénate de glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. Pelliculage : OPADRY OY-S-38901 : hypromellose, doxyde de titane (E171), propylène glycol. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Posologie et mode d'administration : Mode d'administration** : Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (eau, lait, jus de fruit). **Posologie** : Cette présentation est RÉSERVEE A L'ADULTE et A L'ENFANT à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans). La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 comprimés**. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 comprimés** par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. **Doses maximales recommandées** : voir rubrique **Mise en garde spéciales et précautions d'emploi**. **Fréquence d'administration** : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre:- chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **Insuffisance rénale**: En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser **3 g** par jour, soit 3 comprimés. **Contre-indications** : - Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. -Insuffisance hépatocellulaire. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : **Mises en garde spéciales** : En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. **Doses maximales recommandées** : - chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : + **Anticoagulants oraux** : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. **Interactions avec les examens paracliniques** : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. **Allaitement** : Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Sans objet. **Effets indésirables** : - Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. - De très exceptionnels cas de

thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage** : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. **Symptômes** : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. **Conduite d'urgence** : - Transfert immédiat en milieu hospitalier. - Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. - Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. - Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heures. - Traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacotherapeutique : **AUTRES ANALGESIQUES et ANTIPYRETIQUES**, Code ATC NO2BEO1. (**N : Système nerveux central**). **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. **Distribution** : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. **Métabolisme** : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. **Élimination** : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. **Variations physiopathologiques** : **Insuffisance rénale** : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Sujet âgé** : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **Données de sécurité préclinique** : Sans objet. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC). **Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination** : Pas d'exigences particulières. **DONNEES ADMINISTRATIVES** : CIP : **3400936485464** : 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : **BRISTOL-MYERS SQUIBB** 3 RUE JOSEPH MONIER 92500 RUEIL-MALMAISON CEDEX - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : 12 août 2004. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 15 avril 2011 (V2).

Mentions légales complètes

EFFERALGANODIS 500 mg, comprimé orodispersible

EFFERALGANODIS 500 mg, comprimé orodispersible. (*comprimé rond et blanc*)

COMPOSITION : Chaque comprimé orodispersible contient 500 mg de paracétamol (paracétamol microencapsulé à l'éthycellulose) Excipients : acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, carbonate de sodium anhydre, saccharose pour compression*, crospovidone, benzoate de sodium, arôme orange**, aspartam, acésulfame potassique. *composition du saccharose pour compression : saccharose, maltodextrine, glucose **composition de l'arôme orange (501189TP0551) : huile essentielle d'orange, acétaldéhyde, éthylbutyrate, acide acétique, tocophérol, maltodextrine. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Posologie et mode d'administration : *Mode d'administration* : Voie orale. Laisser dissoudre le comprimé sur la langue (voir les propriétés pharmacocinétiques).

Posologie : Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés à 500 mg par jour. La posologie unitaire usuelle est de 1 comprimé à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, la dose quotidienne maximale peut être augmentée à 4 g par jour, soit 8 comprimés par jour. Un intervalle de 4 heures doit être respecté entre deux prises. Chez les adultes pesant moins de 50 kg, en cas d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, d'éthylisme chronique ou de malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) et de déshydratation, la dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 3 g (voir rubrique surdosage) *Fréquence d'administration* : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre ; chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. *Insuffisance rénale* : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. **Contre-indications** : - hypersensibilité au paracétamol ; - insuffisance hépatocellulaire sévère ; -phénylcétonurie (liée à la présence d'aspartam) ; - intolérance au fructose (liée à la présence de sorbitol). Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le polystyrène sulfonate de sodium (en raison de la présence de sorbitol ; cf. "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions"). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** *Mises en garde* : Comme pour tout antalgique, le traitement est aussi court que possible et sa durée reflète de près la symptomatologie. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol ou de propacétamol dans la composition des autres médicaments administrés. Le paracétamol doit être utilisé avec précaution en cas de : - poids < 50kg, - insuffisance hépatocellulaire, - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) (voir paragraphes posologie et mode d'administration et propriété pharmacocinétiques, - éthylisme chronique, - malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique), - déshydratation. Dans ces cas, la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 3 g par jour. Ce médicament contient 1,7 mmol (ou 39 mg) de sodium par dose ; en tenir compte chez les patients sous

régime désodé ou hyposodé. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Interactions nécessitant des précautions d'emploi. + Anticoagulants oraux : La prise concomitante de paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) et d'anticoagulants oraux peut conduire à des variations légères des valeurs de l'INR. Dans ce cas, une surveillance rapprochée des valeurs de l'INR doit être effectuée pendant la durée de la prise concomitante et après l'arrêt de la prise concomitante. Interactions avec les examens paracliniques : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase. Association déconseillée liée à la présence de sorbitol : Polystyrène sulfonate de sodium (voies orale et rectale) : risque de nécrose colique, éventuellement fatale. **Grossesse et allaitement** : Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. Allaitement : A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables** : - Quelques rares cas d'accidents allergiques : simples rashes cutanés avec érythème ou urticaire ont été observés et nécessitent l'arrêt du traitement. – Très rarement, des cas de thrombopénies, leucopénies et neutropénies ont été signalés. **Surdosage** : Il existe un risque d'atteinte hépatique (notamment hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) surtout chez les sujets âgés, les jeunes enfants, les patients avec une maladie hépatique, en cas d'éthylisme chronique, les patients avec malnutrition chronique et les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Le surdosage peut alors être mortel. Un avis médical doit être immédiatement demandé en cas de surdosage, même en l'absence de symptômes. Symptômes : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales, symptômes non spécifiques du surdosage, apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Des symptômes cliniques et biologiques d'hépatotoxicité peuvent apparaître plus tard (après 48 à 72 heures). Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Une insuffisance hépatique préexistante et une consommation chronique d'alcool peuvent baisser le seuil de l'hépatotoxicité (cf. § Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Conduite d'urgence : - transfert immédiat en milieu hospitalier ; - dès que possible à partir de la 4^{ème} heure après l'ingestion prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Les valeurs doivent être analysées à l'aide du nomogramme approprié ; - évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique ; - le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure ; - traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : ANTALGIQUE. ANTIPYRETIQUE. (N : Système nerveux central). **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : l'absorption

du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Dans une étude pharmacocinétique, lorsque le comprimé a été laissé sur la langue sans prise d'eau, la concentration maximale observée (5.81 mg/l) a été inférieure de 32 % à celle observée avec une formulation conventionnelle prise avec de l'eau, et le temps nécessaire pour atteindre cette concentration maximale (1 heure 20 minutes) a été retardé de 45 minutes. Distribution : le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, aboutit à la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : l'élimination du paracétamol se fait essentiellement par métabolisation et les métabolites sont ensuite éliminés principalement par excrétion rénale. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures. Variations physiopathologiques : - *insuffisance rénale* : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée ; - *sujet âgé* : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée **DONNEES PHARMACEUTIQUES** :- **3400934821523** : 16 comprimés en tube (polypropylène) - **Non remb. Séc. soc. Prix libre.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information médicale et pharmacovigilance :Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 02/06/2009 (V3).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

EFFERALGANVITAMINEC 500 mg/200 mg, comprimé effervescent

EFFERALGANVITAMINEC 500 mg/200 mg, comprimé effervescent. COMPOSITION : Comprimé effervescent : Paracétamol 500,00 mg, Acide ascorbique 200,00 mg. Excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, sorbitol, benzoate de sodium, arôme citron (substances aromatiques naturelles, maltodextrine, extraits naturels riches en tocophérols (E306), alpha-tocophérol synthétique (E307)), saccharine sodique, povidone, docusate de sodium. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Posologie et mode d'administration :** *Mode d'administration :* Voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau. *Posologie :* Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans). Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. Pour les enfants ayant un poids de **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**. Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans) : la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures **sans dépasser 6 comprimés par jour**. Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : la posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés par jour**. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés par jour**. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. *Doses maximales recommandées :* (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). *Fréquence d'administration :* Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : - chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et de 4 heures minimum. - chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. *Insuffisance rénale :* En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour soit 6 comprimés. La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3g/jour) dans les situations suivantes : - adultes de moins de 50 kg, - insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, - alcoolisme chronique, -malnutrition chronique, - déshydratation. *Contre-indications :* - Hypersensibilisation au paracétamol ou aux autres constituants. - Insuffisance hépatocellulaire sévère. - Lithiase rénale lors de l'utilisation de fortes doses de vitamine C, supérieures à 1 g. *Mises en garde spéciales et précautions particulière d'emploi :* *Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :* Pour éviter un risque de surdosage : - vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, - respecter les doses maximales recommandées. *Doses maximales recommandées :* - chez l'enfant de moins de 40 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique Surdosage) ; - chez l'enfant de 41 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour (voir rubrique Surdosage) ; - chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas : - de poids < 50 kg, - d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, - d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/mn) (voir

rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques), - d'alcoolisme chronique, - de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), - de déshydratation (voir rubrique Posologie et mode d'administration). En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement. Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité. Ce médicament contient du sodium, ce médicament contient 388 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Ce médicament contient du sorbitol, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Interaction nécessitant une précaution d'emploi : + Anticoagulants oraux : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. Interaction avec les examens paracliniques : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement** : Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. Allaitement : A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables** : Liés au paracétamol : Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. Liés à l'acide ascorbique : Des doses élevées de vitamine C (supérieures à 1 g) favorisent chez certains sujets, l'apparition de lithiases oxaliques et uriques et peuvent accroître l'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD dans les formes à hémolyse chronique. En raison de la présence de sorbitol, possibilités de troubles digestifs et de diarrhées. **Surdosage** : Les risques d'une intoxication peuvent être particulièrement graves chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. Symptômes : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Conduite d'urgence : - Transfert immédiat en milieu hospitalier. - Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol. - Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. - Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. - Traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGÉSIFIQUES ET ANTIPYRÉTIQUES. Code ATC : N02BE01. **Propriétés pharmacocinétiques** : Liées au paracétamol : Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont

comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. **Métabolisme** : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. **Élimination** : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. **Variations physiopathologiques** : - Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. - Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **Liées à l'acide ascorbique** : L'absorption est bonne. En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver dans l'emballage extérieur. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 8 comprimés en tube (polypropylène), fermé par un bouchon (PE) contenant un déshydratant (tamis moléculaire), boîte de 2 tubes. **DONNEES ADMINISTRATIVES** : **3400936373242** : 16 comprimés en tubes (polypropylène). Prix libre. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicalement non soumis à prescription médicale. Non Remboursé par la Sécurité Sociale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : BRISTOL MYERS SQUIBB 3, rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison. **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : UPSA CONSEIL 3, rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Mars 2009 (V4)

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatisés, susceptibles de comporter des informations à caractère personnel concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions articles 34 et suivants de la Loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes

DAFALGAN PEDIATRIQUE 3 POUR CENT, solution buvable

DAFALGAN PEDIATRIQUE 3 POUR CENT, solution buvable. COMPOSITION : Paracétamol 3 g. Excipients : Macrogol 6000, solution de saccharose, saccharine sodique, sorbate de potassium, acide citrique anhydre, arôme caramel vanille, eau purifiée. q.s.p. 100 ml de solution buvable. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. **Posologie et Mode d'administration :** *Mode d'administration :* Voie orale. La solution peut être bue pure ou diluée dans une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit). *Posologie :* Cette présentation est réservée à l'enfant de 4 à 32 kg (soit environ de 1 mois à 12 ans). Chez l'enfant, il est impératif **de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures. Le système doseur est gradué en kg, avec mention des poids 4-6-8-10-12-14-16 kg. Les autres graduations correspondent aux poids intermédiaires 3-5-7-9-11-13-15 kg. Remplir le système doseur en fonction du poids de l'enfant et ajuster le niveau de liquide à la graduation. – de 4 kg à 16 kg : utiliser le système doseur jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant ou jusqu'à celle s'en approchant le plus. Par exemple, de 4 kg jusqu'à 5 kg : remplir le système doseur jusqu'à la graduation 4 kg. La prise est à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures. – de 16 kg à 32 kg : remplir une première fois le système doseur puis compléter en remplissant le système doseur une 2^{ème} fois jusqu'à obtenir le poids de l'enfant. Par exemple, de 18 à 19 kg : remplir une première fois le système doseur jusqu'à la graduation 10 kg puis remplir une 2^{ème} fois jusqu'à la graduation 8 kg. La prise est à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures. *Doses maximales recommandées :* cf. Mises en garde. *Fréquence d'administration :* Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures. *Insuffisance rénale :* En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. **Contre-indications :** - Hypersensibilité au paracétamol ou à l'un des autres constituants. - Insuffisance hépatocellulaire. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** *Mises en garde :* Pour éviter un risque de surdosage ; vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. *Doses maximales recommandées :* - chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir « Surdosage »). - chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g par jour (voir « Surdosage »). - chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS DEPASSER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir « Surdosage »). *Précautions d'emploi :* Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité. En cas de diabète ou de régime hypoglycémique, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sucre : 0,67 g de sucre par graduation de 4 kg figurant sur le système doseur. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** *Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :* + **Anticoagulants oraux :** Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. Interactions avec les examens paracliniques : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement** : Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. Allaitement : Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables** : Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. – **Surdosage** : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. Symptômes : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Conduite d'urgence : Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique, en cas de prise orale. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BE01. N : Système nerveux central. **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère

(clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : 3400935197023** : 90 ml en flacon (polyéthylène téréphtalate) + système doseur (polystyrène) : 2,08 € **Remb. Séc. Soc. à 65 %.** – Agrée aux Collect. **BRISTOL-MYERS SQUIBB** - 3, rue Joseph Monier - 92500 Rueil-Malmaison - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine : 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger : (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com - **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 02/02/2010(V2).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes cumulées

DAFALGAN 80 mg / 150 mg / 250 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet

DAFALGAN 80 mg, 150 mg, 250 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet. COMPOSITION : *Dosage 80 mg* : paracétamol 80 mg. *Dosage 150 mg* : paracétamol 150 mg. *Dosage 250 mg* : paracétamol 250 mg. Excipients : acide citrique anhydre, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium (dosages 80 mg, 150 mg et 250 mg), saccharine sodique (dosage 80 mg), aspartam et arôme orange (dosages 150 mg et 250 mg) q.s.p. un sachet. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques** : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. **Posologie et Mode d'administration :** *Mode d'administration* : Voie orale. Verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple : eau, lait, jus de fruit). Boire immédiatement après dissolution complète. *Posologie* : dosage 80 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant pesant entre 5 à 16 kg (environ 2 mois à 5 ans). dosage 150 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant pesant entre 8 et 30 kg (environ 6 mois à 11 ans). dosage 250 mg : Cette présentation est réservée à l'enfant pesant entre 13 à 50 kg (environ 2 à 15 ans). Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. - de 5 à 6 kg : 1 sachet à 80 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures sans dépasser 4 sachets par jour. CTJ : 0,15 € à 0,61 €. - à 7 kg : 1 sachet à 80 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour. CTJ : 0,15 € à 0,92 €. - à 8 kg : 1 sachet à 150 mg ou 1 sachet à 80 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures (sachet à 150 mg) ou de 4 heures (sachet à 80 mg), sans dépasser 4 sachets à 150 mg ou 6 sachets à 80 mg par jour. CTJ : 0,15 € à 0,92 €. - de 9 à 12 kg : 1 sachet à 150 mg ou 2 sachets à 80 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets à 150 mg ou 8 sachets à 80 mg par jour. CTJ : 0,16 € à 1,22 €. - de 13 à 15 kg : 1 sachet à 250 mg ou 1 sachet à 150 mg ou 2 sachets à 80 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures (sachet à 250 mg) ou de 4 heures (sachet à 150 mg ou 80 mg), sans dépasser 4 sachets à 250 mg ou 6 sachets à 150 mg ou 12 sachets à 80 mg par jour. CTJ : 0,16 € à 1,83 €. - à 16 kg : 1 sachet à 250 mg ou 2 sachets à 150 mg ou 2 sachets à 80 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures (sachet à 250 mg ou 150 mg) ou au bout de 4 heures (sachet à 80 mg), sans dépasser 4 sachets à 250 mg ou 8 sachets à 150 mg ou 12 sachets à 80 mg par jour. CTJ : 0,17 € à 1,83 €. - de 17 à 20 kg : 1 sachet à 250 mg ou 2 sachets à 150 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets à 250 mg ou 8 sachets à 150 mg par jour. CTJ : 0,17 € à 1,27 €. - de 21 à 24 kg : 2 sachets à 150 mg

ou 1 sachet à 250 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures (sachet à 150 mg) ou de 4 heures (sachet à 250 mg), sans dépasser 8 sachets à 150 mg ou 6 sachets à 250 mg par jour. CTJ : 0,17 € à 1,27 € - à 25 kg : 2 sachets à 150 mg ou 1 sachet à 250 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets à 150 mg ou 6 sachets à 250 mg par jour. CTJ : 0,17 € à 1,90 € - 26 à 30 kg : 2 sachets à 150 mg ou 2 sachets à 250 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures (sachet à 150 mg) ou de 6 heures (sachet à 250 mg), sans dépasser 12 sachets à 150 mg ou 8 sachets à 250 mg par jour. CTJ : 0,32 € à 1,90 € - 31 à 40 kg : 2 sachets à 250 mg par prise à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour. CTJ : 0,33 € à 1,33 € - 41 à 50 kg : 2 sachets à 250 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets par jour. CTJ : 0,33 € à 1,99 €.

Doses maximales recommandées : (cf. Mises en garde). **Fréquence d'administration** : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit, de préférence de 6 heures**, et d'au moins 4 heures. Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum (sachet à 250 mg). **Insuffisance rénale** : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum **de 8 heures**. Dosage 250 mg : La dose totale de paracétamol ne devrait pas dépasser **3 g** par jour soit 12 sachets.

Contre-indications : Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants, insuffisance hépatocellulaire, phénylcétonurie (dosages 150 mg et 250 mg en raison de la présence d'aspartam),

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : **Mises en garde** : Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Doses maximales recommandées : - chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf. Surdosage). - chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g par jour (cf. Surdosage). - chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS DEPASSER 4 GRAMMES PAR JOUR (cf. Surdosage). En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Précautions d'emploi : Chez l'enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité. En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium : 66 mg par sachet (dosage 80 mg), 55,7 mg par sachet (dosage 150 mg), 93 mg par sachet (dosage 250 mg).

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : + **Anticoagulants oraux** : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

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

Grossesse et allaitement : **Grossesse** : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les

résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement : Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables : Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Surdosage : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence : transfert immédiat en milieu hospitalier ; prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol ; évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ; le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure ; traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : **Propriétés pharmacodynamiques** : Autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BE01. N : Système nerveux central.

Propriétés pharmacocinétiques : **Absorption** : l'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. **Distribution** : le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. **Métabolisme** : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. **Élimination** : l'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques : **Insuffisance rénale** : en cas d'insuffisance sévère (clairance à la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et

de ses métabolites est retardée. Dosage 250 mg : *Sujet âgé* : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : dosage 80 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et conserver l'emballage d'origine soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité. dosage 150 mg : A conserver à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. dosage 250 mg : A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. - **3400933905330** : 0,52 g de poudre en sachet (80 mg) (Papier/Aluminium/PE) ; boîte de 12 : 1,83 € - **3400933905620** : 0,606 g de poudre en sachet (150 mg) (Papier/Aluminium/PE) ; boîte de 12 : 1,90 € - **3400934003905** : 1,01 g de poudre en sachet (250 mg) (Papier/Aluminium/PE) ; boîte de 12 : 1,99 € **Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agrée aux Collect. BRISTOL-MYERS SQUIBB** - 3, rue Joseph Monier - 92500 Rueil-Malmaison - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine : 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger : (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com - **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Dafalgan 80 mg : 16 décembre 2011. Dafalgan 150 mg : 6 avril 2010. Dafalgan 250 mg : 2 février 2010. **Numéro de version** : 2011_12_V1

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes cumulées

DAFALGAN 80 mg / 150 mg / 300 mg, suppositoire

DAFALGAN 80 mg, 150 mg, 300 mg, suppositoire. COMPOSITION : *Dosage 80 mg* : paracétamol 80 mg. *Dosage 150 mg* : paracétamol 150 mg. *Dosage 300 mg* : paracétamol 300 mg. Excipients : glycérides semi-synthétiques q.s.p. un suppositoire de 1 g (dosages 80 mg et 150 mg) ; q.s.p. un suppositoire de 1,3 g (dosage 300 mg).

DONNEES CLINIQUES : **Indications thérapeutiques** : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. **Posologie et mode d'administration** : *Mode d'administration* : Voie rectale. *Posologie* : Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée dépend du poids de l'enfant : elle est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures. En raison du risque de toxicité locale, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au delà de 4 fois par jour et la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible. En cas de diarrhée, l'administration de suppositoire n'est pas recommandée. – Nourrisson de 4 à 6 kg (environ 1 à 4 mois) : 1 suppositoire à 80 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour. CTJ : 0,19 € à 0,75 € – Nourrisson de 8 à 12 kg (environ 6 à 24 mois) : 1 suppositoire à 150 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour. CTJ : 0,20 € à 0,79 € – Enfant de 15 à 24 kg (environ 4 à 9 ans) : 1 suppositoire à 300 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 suppositoires par jour. CTJ : 0,20 € à 0,81 €. **Doses maximales recommandées** : voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. **Fréquence d'administration** : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit, de préférence de 6 heures** et d'au moins 4 heures. **Insuffisance rénale** : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. **Contre-indications** : Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants ; insuffisance hépatocellulaire ; antécédent récent de rectite, d'anite ou de rectorragie. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : *Mises en garde* : Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. **Doses maximales recommandées** : - chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique Surdosage). - chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g par jour (voir rubrique Surdosage). - chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte. **Précautions d'emploi** : Chez l'enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité. En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : *Associations faisant l'objet de précautions d'emploi* : + **Anticoagulants oraux** : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après

son arrêt. Interactions avec les examens paracliniques : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement** : Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. Allaitement : Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables** : Liés au paracétamol : - Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. - De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. Liés à la forme pharmaceutique : Irritation rectale et anale. **Surdosage** : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. Symptômes : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. Conduite d'urgence : Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique en cas de prise orale. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BE01. N : Système nerveux central. **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est de 4 à 5 heures.

Variations physiopathologiques : Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. - **3400933905569** : 10 suppositoires (80 mg) sous plaquette thermoformée (PVC/PE) : 1,88 € - **3400933905798** : 10 suppositoires (150 mg) sous plaquette thermoformée (PVC/PE) : 1,98 € - **3400933905859** : 10 suppositoires (300 mg) sous plaquette thermoformée (PVC/PE) : 2,03 € **Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agrée aux Collect. BRISTOL-MYERS SQUIBB** - 3, rue Joseph Monier - 92500 Rueil-Malmaison - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine : 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger : (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com - **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 2 février 2010 (V2).**

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

DAFALGAN 500 mg, comprimé

DENOMINATION :

DAFALGAN 500 mg, comprimé.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Paracétamol : 500 mg. Excipients : croscarmellose sodique, hypromellose (E464), cellulose microcristalline, povidone, béhénate de glycérol, stéarate de magnésium.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimé.

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

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

Posologie et mode d'administration :

Mode d'administration : Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit). La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route. Utiliser une autre forme.

Posologie : Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et L'ENFANT à partir de 27 kg (à partir d'environ 8 ans).

Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

- Pour les enfants ayant un poids de **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**. CTJ : 0,12 € à 0,48 €.

- Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**. CTJ : 0,12 € à 0,71 €.

- Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés**. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés** par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. CTJ : 0,12 € à 0,95 €.

Doses maximales recommandées : voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Fréquence d'administration : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : - Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures. Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Mises en garde :

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Doses maximales recommandées :

- chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique Surdosage) ;
- chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique Surdosage) ;
- chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

Précautions d'emploi : Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ **Anticoagulants oraux** : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

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

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement : A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables : Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Surdosage :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence : - Transfert immédiat en milieu hospitalier. - Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. - Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. - Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. - Traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : Autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BE01. (N : Système nerveux central).

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques: *Insuffisance rénale*: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. *Sujet âgé*: la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DONNEES ADMINISTRATIVES :

3400936730472 : 16 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : Agréé aux coll. - Remb Séc. Soc à 65 % - Prix : 1,90 €

3400956625109 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). Agréé aux coll. - **Modèle hospitalier**.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB - 3, rue Joseph Monier - 92500 Rueil-Malmaison

Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine : 0810 410 500 : (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger : (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 03/09/2010(V4).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des Informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes cumulées

DAFALGAN 500 mg, gélule / DAFALGAN 500 mg, comprimé effervescent sécable

DAFALGAN 500 mg, gélule / Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable.

COMPOSITION : Dafalgan 500 mg, gélule : Paracétamol 500 mg. Excipient : Stéarate de magnésium q.s.p. une gélule n° 0. Composition de l'enveloppe de la gélule : Gélatine, azorubine (E122) et dioxyde de titane (E171). Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable : Paracétamol 500 mg. Excipients : Acide citrique anhydre, carbonate de sodium anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, saccharine sodique, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium. q.s.p. un comprimé de 3,26 g.

DONNEES CLINIQUES :

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

Posologie et Mode d'administration :

Mode d'administration : Dafalgan 500 mg, gélule : Voie orale. Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple : eau, lait, jus de fruit). La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route. Utiliser une autre forme. Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable : Voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un demi-verre d'eau, si besoin après l'avoir cassé en deux.

Posologie : Dafalgan 500 mg, gélule : cette présentation est réservée à **l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg** (soit environ à partir de 8 ans). Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. - Pour les enfants ayant un poids de **27 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de 1 gélule par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 gélules par jour**. CTJ : 0,12 € à 0,49 €. - Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 gélule par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 gélules par jour**. CTJ : 0,12 € à 0,73 €. - Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans), la posologie unitaire usuelle est de 1 à 2 gélules à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 gélules par jour**. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 gélules par jour**. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. CTJ : 0,12 € à 0,98 €. Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable : Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et L'ENFANT A PARTIR DE 13 KG (à partir d'environ 2 ans). Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60

mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. Pour les enfants ayant un poids de **13 à 20 kg** (environ de 2 à 7 ans), la posologie est de un demi-comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 demi-comprimés par jour**. CTJ : 0,06 € à 0,24€. Pour les enfants ayant un poids de **21 à 25 kg** (environ 6 à 10 ans), la posologie est de un demi-comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 demi-comprimés par jour**. CTJ : 0,06 € à 0,37 €. Pour les enfants ayant un poids de **26 à 40 kg** (environ 8 à 13 ans), la posologie est de un comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés par jour**. CTJ : 0,12 € à 0,48 €. Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés par jour**. CTJ : 0,12 € à 0,71 €. Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) : la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 comprimés**. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 comprimés** par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. CTJ : 0,12 € à 0,95 €. Doses maximales recommandées : voir rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi.

Fréquence d'administration : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : - Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures. - Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 gélules (Dafalgan 500 mg, gélule) ou 6 comprimés (Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable).

Contre-indications : Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

Mises en garde : Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Doses maximales recommandées : - chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique Surdosage) ; - chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/jour (voir rubrique Surdosage) ; - chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 G/JOUR (voir rubrique Surdosage). Dafalgan 500 mg, gélule : La prise de comprimé et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

Précautions d'emploi : Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité. Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable : En cas de régime sans sel ou pauvre en sel, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium : 412,4 mg par comprimé.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :
Interaction nécessitant une précaution d'emploi : + **Anticoagulants oraux :** Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

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

Grossesse et allaitement :

Grossesse : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement : A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables : Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Surdosage : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. Symptômes : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Conduite d'urgence : Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques : Autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BE01. N : Système nerveux central.

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques : Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

DONNEES PHARMACEUTIQUES : - Dafalgan 500 mg, gélule : **3400932679041** : 16 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/ALU) : 1,95 € **Remb. Séc. Soc. à 65 % - Collect.** - **3400955530633** : 100 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/ALU). **Modèle hospitalier – Agrée aux Collect.** Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable : A conserver à l'abri de l'humidité. - **3400936256576** : 16 comprimés sous film thermo-soudé (Aluminium/PE) : 1,90 € **Remb. Séc. Soc. à 65 %.** **Agrée aux Collect.** - **3400956476282** 100 comprimés sous film thermo-soudé (Aluminium/PE) **Modèle hospitalier - Agrée aux Collect.**

BRISTOL-MYERS SQUIBB - 3, rue Joseph Monier - 92500 Rueil-Malmaison - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine : 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger : (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com - **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Dafalgan 500 mg, gélule : 23 mars 2007. Dafalgan 500 mg, comprimé effervescent sécable : 20 novembre 2009. **Numéro de version** : 2009_11 (V2).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes
DAFALGAN ADULTES 600 mg, suppositoire

DAFALGAN ADULTES 600 mg, suppositoire. COMPOSITION : Paracétamol 600 mg. Excipients : glycérides semi-synthétiques q.s.p. un suppositoire. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : **Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.** **Posologie et mode d'administration** : **Mode d'administration** : Voie rectale. **Posologie** : Cette présentation est réservée à **l'adulte et à l'enfant pesant plus de 30 kg (environ à partir de 10 ans)**. Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée dépend du poids de l'enfant : elle est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures. En raison du risque de toxicité locale, l'administration d'un suppositoire n'est pas conseillée au-delà de 4 fois par jour et la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible. En cas de diarrhée, l'administration n'est pas recommandée. Cette présentation est adaptée **aux adultes et aux enfants pesant plus de 30 kg** ; la posologie est d'un suppositoire à 600 mg, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 suppositoires par jour.** **Doses maximales recommandées** : (voir rubrique mises en garde et précautions particulières d'emploi) CTJ : de 0,22 € à 0,87 € **Fréquence d'administration** : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de **préférence de 6 heures**, et d'au moins 4 heures. Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **Insuffisance rénale** : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures.** **Contre-indications** : Hypersensibilité au paracétamol ou autres constituants ; insuffisance hépatocellulaire ; antécédent récent de rectite, d'anite ou de rectorragie. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** : **Mise en garde** : Pour éviter un risque de surdosage ; vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. **Doses maximales recommandées** : - **chez l'enfant de moins de 37 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique Surdosage). - **chez l'enfant de 38 kg à 50 kg**, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g par jour (voir rubrique Surdosage). - **chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg**, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS DEPASSER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie est forte. **Précautions d'emploi** : Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité. En cas de diarrhée, la forme suppositoire n'est pas adaptée. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Interaction nécessitant une précaution d'emploi** : + **Anticoagulants oraux** : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. **Interactions avec les examens paracliniques** : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydaseperoxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. **Allaitement** : A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. **Effets indésirables** : **Liés au paracétamol** : - Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc

anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. - De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. Liés à la forme pharmaceutique : Irritation rectale et anale. **Surdosage** : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. Symptômes : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. Conduite d'urgence : Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, *en cas de prise orale*. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : Autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BE01. N : Système nerveux central. **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale. Elle est toutefois totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures après administration. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est de 4 à 5 heures. Variations physiopathologiques : Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. - **3400932736553** : 10 suppositoires sous plaquettes thermoformées (PVC-polyéthylène) : 2,17 € **Remb. Séc. Soc à 65 % - Agrée aux Collect.** **BRISTOL-MYERS SQUIBB** - 3, rue Joseph Monier - 92500 Rueil-Malmaison - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine : 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger : (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com - **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 23 Mars 2007.** Numéro de version : 2007_03_V3

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. En application de la Charte de

visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes cumulées
DAFALGAN 1 g, comprimé pelliculé / DAFALGAN 1 g, comprimé effervescent

DENOMINATION DU MEDICAMENT

DAFALGAN 1 g, comprimé pelliculé

DAFALGAN 1 g, comprimé effervescent

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol 1 g

Dafalgan 1 g, comprimé pelliculé : Pour un comprimé pelliculé.

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : Pour un comprimé effervescent.

Pour les excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Dafalgan 1 g, comprimé pelliculé : Comprimé pelliculé

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : Comprimé effervescent.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

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

Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Dafalgan 1 g, comprimé pelliculé : Voie orale. Avaler le comprimé tel quel avec une boisson (par exemple, un verre d'eau, lait, jus de fruit).

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : Voie orale. Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.

Posologie

Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et L'ENFANT à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans).

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **3 comprimés**.

Cependant en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **4 comprimés** par jour.

Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

Dafalgan 1 g, comprimé pelliculé : CTJ : 0,24 € à 0,98 €

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : CTJ : 0,24 € à 0,95 €

Doses maximales recommandées : voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi ».

Fréquence d'administration

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

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 comprimés.

Contre-indications

Hypersensibilité au paracétamol ou autres constituants.
Insuffisance hépatocellulaire.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Doses maximales recommandées :

chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique « Surdosage »).

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Précautions d'emploi

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : En cas de régime désodé ou hyposodé tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium : 370 mg par comprimé effervescent.
Contient une source de phénylalanine. Peut être dangereuse pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

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

Interaction nécessitant une précaution d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase- peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Allaitement

Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

Effets indésirables

Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

Surdosage

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite d'urgence

Transfert immédiat en milieu hospitalier.

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

Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.

Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure.

Traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANTALGIQUES ET ANTIPYRÉTIQUES, code ATC : N02BE01. (N : Système nerveux central).

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.

En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

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

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Dafalgan 1 g, comprimé pelliculé : Hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, béhénate de gly rol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, pelliculage : OPADRY OY-S-38901 (hypromellose, dioxyde de titane, propylène glycol).

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, docusate de sodium, povidone, benzoate de sodium, arôme orange/pamplemousse*, aspartam, acésulfame potassique.

*Composition de l'arôme orange/pamplemousse : concentré de jus d'orange, huile essentielle et terpènes d'orange, huile essentielle et isolat de pamplemousse, extrait de carthame, linalol, alpha-terpinéol, gamma-terpinène, maltodextrine, gomme arabique, acide citrique.

Durée de conservation

3 ans.

Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Dafalgan 1 g, comprimé pelliculé : 7 avril 2003 / 16 janvier 2006

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : 17 décembre 1999 / 16 janvier 2006

DONNEES ADMINISTRATIVES :

Dafalgan 1 g, comprimé pelliculé :

CIP : 3400936158832 : 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : 1,95  
Remb. Séc. Soc.   65 % - Agrée aux Collect.

CIP : 3400956411528 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) : modèle hospitalier- Agrée aux Collect.

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent :

CIP : 3400935291035 : 8 comprimés en tube (polypropylène) : 1,90  
Remb. Séc. Soc.   65 % - Agrée aux Collect.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRISTOL-MYERS SQUIBB

3, RUE JOSEPH MONIER
92500 RUEIL-MALMAISON

Information médicale et pharmacovigilance :

Tél. : France métropolitaine : 0810 410 500 (N  Azur) / France Outre-mer et Etranger : (+33) 1 58 83 84 96

Fax : 01 58 83 66 98

E-mail : infomed@bms.com

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Dafalgan 1 g, comprimé pelliculé : **26/03/2010**

Dafalgan 1 g, comprimé effervescent : **31/01/2011**

Numéro de version : 2011-01 (V2)

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes cumulées
DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable/
DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé

DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable / DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé. COMPOSITION : *Dafalgan codéine effervescent sécable* : Paracétamol 500 mg, phosphate de codéine 30 mg. Excipients : bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, acide citrique anhydre, sorbitol, docusate de sodium, benzoate de sodium, povidone, aspartam, arôme naturel pamplemousse. q.s.p. un comprimé effervescent de 3,25 g. *Dafalgan codéine pelliculé* : Paracétamol 500 mg ; codéine de phosphate hémihydraté 30 mg (soit en codéine 22,5 mg/comprimé). Excipients : povidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, agent filmogène blanc : hypromellose, dioxyde de titane, propylène glycol ; q.s.p. un comprimé pelliculé.

DONNÉES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée ou intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : *Dafalgan codéine effervescent sécable* : Cette présentation est RÉSERVÉE A L'ADULTE et L'ENFANT à partir de 15 kg (soit environ 3 ans). *Dafalgan codéine pelliculé* : Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans). **Mode d'administration :** *Dafalgan codéine effervescent sécable* : Voie orale. Les comprimés doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés. *Dafalgan codéine pelliculé* : Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau. **Posologie :** *Dafalgan codéine effervescent sécable* : **Chez l'enfant**, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. La dose quotidienne de codéine recommandée est d'environ 3 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises. Pour les enfants ayant un poids de 15 à 22 kg (environ de 3 à 6 ans), la posologie est d'un demi-comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 demi-comprimés effervescents par jour** CTJ : de 0,09 € à 0,36 €. Pour les enfants ayant un poids de 23 à 30 kg (environ de 7 à 10 ans), la posologie est d'un demi-comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 demi-comprimés effervescents par jour**. CTJ : de 0,09 € à 0,54 €. Pour les enfants ayant un poids de 31 à 44 kg (environ de 11 à 14 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**. CTJ : 0,18 € à 0,72 €. Pour les enfants ayant un poids de 45 à 50 kg (environ de 14 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**. CTJ : de 0,18 € à 1,08 €. **Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur intense **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**. CTJ : 0,18 € à 1,08 €. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés effervescents par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. **Sujet âgé :** la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins. **Doses maximales recommandées :** voir rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi. *Dafalgan codéine pelliculé* : **Adulte à partir de 15 ans** : la posologie est de 1 comprimé pelliculé, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés pelliculés en cas de douleur intense **sans dépasser 6 comprimés pelliculés par jour** CTJ : 0,17 € à 1,01 €. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés pelliculés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses,

la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés pelliculés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. Doses maximales recommandées : voir rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi. Sujet âgé : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Fréquence d'administration. *Dafalgan codéine effervescent sécable* : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit, de préférence de 6 heures** et d'au moins 4 heures; chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.

Dafalgan codéine pelliculé : Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures.

Insuffisance rénale : *Dafalgan codéine effervescent sécable* : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**. En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol, en conséquence l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**, une réduction de la dose sera envisagée, et une surveillance rapprochée de l'enfant sera mise en place.

Dafalgan codéine pelliculé : **En cas d'insuffisance rénale sévère** (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**.

CONTRE-INDICATIONS : *Dafalgan codéine effervescent sécable* : Enfant de moins de 15 kg. **LIEES AU PARACETAMOL** : Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants, insuffisance hépatocellulaire.

LIEES A LA CODEINE : la codéine est contre-indiquée chez les insuffisants respiratoires quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépressif de la codéine sur les centres respiratoires; asthme; hypersensibilité à la codéine; au cours de l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle (voir rubrique Grossesse et Allaitement).

LIEES A LA PRESENCE D'ASPARTAM : phénylcétonurie. *Dafalgan codéine pelliculé* : Enfant de moins de 15 ans.

LIEES AU PARACETAMOL : Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants, insuffisance hépatocellulaire.

LIEES A LA CODEINE : la codéine est contre-indiquée chez les insuffisants respiratoires quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépressif de la codéine sur les centres respiratoires; asthme; hypersensibilité à la codéine; au cours de l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle (voir rubrique Grossesse et Allaitement).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : **Mises en garde** : *Dafalgan codéine effervescent sécable* : Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). L'usage prolongé de fortes doses de codéine peut conduire à un état de dépendance. Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol. Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale. La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant: avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

Doses maximales recommandées: **La dose de codéine à ne pas dépasser chez l'enfant est de 1 mg/kg par prise et de 6 mg/kg par jour.** Chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique Surdosage). Chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique Surdosage). Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Dafalgan codéine pelliculé : Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). L'usage prolongé de fortes doses de codéine peut conduire à un état de dépendance. Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

Précautions d'emploi : *Dafalgan*

codéine effervescent sécable : **LIEES A LA PRESENCE DE CODEINE** : l'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine; en cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension; chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi. En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration. **Sujet âgé** : diminuer la posologie initiale, de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins. **LIEES AUX EXCIPIENTS A EFFET NOTOIRE** : En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium : 380 mg par comprimé. *Dafalgan codéine pelliculé* : **LIEES A LA PRESENCE DE CODEINE** : l'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine; en cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension, chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi. En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration. **Sujet âgé** : diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS.** **LIEES AU PARACETAMOL : Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Anticoagulants oraux** : Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. **Interactions avec les examens paracliniques** : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. **LIEES A LA CODEINE : Associations déconseillées** : + **Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)** : Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. + **Alcool** : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. + **Naltrexone** : Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique. **Associations à prendre en compte + Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines, barbituriques, méthadone.** Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. + **Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.** Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel que soit le terme, mais son utilisation chronique doit être évitée. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de

grossesse). Données concernant le paracétamol : En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique lié à l'utilisation aux posologies usuelles du paracétamol. Données concernant la codéine : En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Allaitement : Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel. Quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses supra-thérapeutiques. En conséquence, en dehors d'une prise ponctuelle, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique Contre-indications).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES : L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

EFFETS INDESIRABLES : LIES AU PARACETAMOL : Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, oedème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

LIES A LA CODEINE : Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés. Possibilité de sédation, euphorie, dysphorie, myosis, rétention urinaire, réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash), constipation, nausées, vomissements, somnolence, états vertigineux, bronchospasme, dépression respiratoires (voir rubrique Contre-indications), syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés. Aux doses supra-thérapeutiques : il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

SURDOSAGE : Symptômes de surdosage au paracétamol : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle. **Symptomatologie** : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel chez l'enfant en une seule prise, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. **Conduite à tenir** : Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure. Traitement symptomatique. **Symptômes de surdosage en codéine** : **Signes chez l'adulte** : Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, oedème pulmonaire (plus rare). **Signes chez l'enfant** : (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique): Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire. **Conduite d'urgence** : Assistance respiratoire. Administration de naloxone.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : ANTALGIQUE PÉRIPHÉRIQUE. - ANALGESIQUE OPIOIDE. - Code ATC: N02BE51 - N : système nerveux central. paracétamol : antalgique - antipyrétique, phosphate de codéine: antalgique central. L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps. **PROPRIETES**

PHARMACOCINETIQUES : Le paracétamol et la codéine ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

PARACETAMOL : Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. **Distribution** : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. **Métabolisme** : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. **Elimination** : L'élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80%) et sulfoconjuguée (20 à 30%). Moins de 5% est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. **Variations physiopathologiques** : **Insuffisance rénale** : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Sujet âgé** : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **CODEINE** : Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70%. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6- glucuronide, la morphine et la norcodéine. L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85- 90%), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre+conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants: environ 10% sous forme de morphine, 10% de norcodéine, 50-70% de codéine. Près de 25 à 30% de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Dafalgan codéine effervescent sécable** : A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité. **Liste I – 3400933316778** : 16 comprimés en tube (polypropylène) : 2,87 €. Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé aux Collect. – **3400955612698** : 100 comprimés sous film thermosoudé (aluminium/polyéthylène) : Modèle hospitalier - Agréé aux Collect. **Dafalgan codéine pelliculé** : **Liste I. – 3400933275815** : 16 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/ALU) : 2,70 € - Remb. Séc. Soc. 65 % - Agréé aux Collect. – **3400955715696** : 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/ALU). **Modèle hospitalier** – Agréé aux Collect. **BRISTOL-MYERS SQUIBB** - 3, rue Joseph Monier - 92500 Rueil-Malmaison - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine : 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger : (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com - **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : **Dafalgan codéine effervescent sécable** : 2 février 2010. **Dafalgan codéine pelliculé** : 6 septembre 2011. **Numéro de version** : 2011_09 (V1).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes

UPFEN 200 mg, comprimé pelliculé

UPFEN 200 mg, comprimé pelliculé. COMPOSITION : Ibuprofène 200 mg. Excipients : phosphate de calcium, amidon de maïs prégélatinisé, docusate de sodium, cellulose microstalline, agent de lustrage (Opaglos AG 7350 : eau purifiée, cire d'abeille, cire de carnauba, polysorbate 20, acide sorbique), laque aluminique d'indigotine, agent filmogène blanc (Sepifilm 803 : hypromellose, dioxyde de titane, propylèneglycol) q.s.p. un comprimé pelliculé. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : l'ibuprofène. Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg (soit environ 6 ans) dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que : maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses. **Posologie et mode d'administration** : *Mode d'administration* : Voie orale. Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas. *Posologie* : La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). ADAPTE A L'ADULTE ET A L'ENFANT A PARTIR DE 20 KG (environ 6 ans). *Affections douloureuses et/ou fébriles* : Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour). Chez l'enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) : 1 comprimé (200 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 comprimés par jour (600 mg). Chez l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg (environ 11-12 ans) : 1 à 2 comprimés (200 mg à 400 mg), à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour (1200 mg). *Sujets âgés* : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Fréquence d'administration* : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. *Durée de traitement* : Si la douleur persiste plus de cinq jours ou si elle s'aggrave, ou si la fièvre persiste plus de trois jours ou en cas de survenue d'un nouveau trouble, il est conseillé au patient de prendre un avis médical. **Contre-indications** : Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique Grossesse et allaitement), hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit, antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique, antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution, ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque sévère, lupus érythémateux disséminé. La prise de comprimé

ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse route. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : Mises en garde : L'utilisation concomitante d'UPFEN 200 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique posologie et mode d'administration et Effets gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous). Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique Contre-indications). Sujets âgés : Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique Posologie et mode d'administration et ci-dessous). Effets gastro-intestinaux : Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique Contre-indications) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant UPFEN 200 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté. Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique effets indésirables). Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires : Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS. Des études

cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (≤ 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés : Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique Effets indésirables). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. UPFEN 200 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'UPFEN 200 mg, comprimé pelliculé en cas de varicelle (voir rubrique Effets indésirables).

Insuffisance rénale fonctionnelle : Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant. En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : sujets âgés, médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), hypovolémie quelle qu'en soit la cause, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, néphropathie lupique, cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée : Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Hyperkaliémie : Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances. La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les

héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Précautions particulières d'emploi : L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant. En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué. Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Risque lié à l'hyperkaliémie : Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés. L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade : Associations déconseillées (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Autres AINS : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Anticoagulants oraux : Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants comme la warfarine (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite. Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaires et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Lithium : Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS. Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine : Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80

ml/min) :_Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Associations nécessitant des précautions d'emploi : Ciclosporine, tacrolimus : Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS. Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) : Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement. Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine : Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale) : Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS). Surveillance biologique de la fonction rénale. Associations à prendre en compte : Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable. Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : Majoration du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Bêta-bloquants (sauf esmolol) : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). Déférasirox : Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :_Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives) : Augmentation du risque hémorragique. **Grossesse et allaitement** : Grossesse : Aspect malformatif : 1^{er} trimestre : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces. Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1er trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque. Aspect fœtotoxique et néonatal : 2^{ème} et 3^{ème} trimestres : Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. L'administration pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestres expose à : *une atteinte fonctionnelle rénale* : *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent

réversible à l'arrêt du traitement), voire anamniotique en particulier lors d'une exposition prolongée. à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée). *Un risque d'atteinte cardiopulmonaire* : Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle. *Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant*. En conséquence : Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'UPFEN 200 mg, comprimé pelliculé ne doit être envisagée que si nécessaire, entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée, au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Une prise par mégarde au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule. *Allaitement* : Les AINS passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue. **Effets indésirables** : Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématurie, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. **Effets gastro-intestinaux** : Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée. **Réactions d'hypersensibilité** : Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, aggravation d'urticaire chronique, respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique Contre-indications), générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke. **Effets cutanés** : Exceptionnellement survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-

Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. Effets sur le système nerveux central : L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées. Autres : Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés, oligurie, insuffisance rénale, la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite. Quelques modifications biologiques ont pu être observées : Hépatiques: augmentation transitoire des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite. Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique. **Surdosage** : Transfert immédiat en milieu hospitalier. Evacuation rapide du produit ingéré par un lavage gastrique. Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène. Traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens. Code ATC : M01AE01. L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl carboxylique. Il possède les propriétés suivantes : propriété antalgique, propriété antipyrétique, propriété anti-inflammatoire, propriété d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet anti-agrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude a montré une diminution de l'effet de l'aspirine sur la formation du thromboxane ou l'agrégation plaquettaire lorsque l'ibuprofène à la dose de 400 mg était pris dans les 8 heures qui précédaient la prise de 80 mg d'aspirine à libération immédiate, ou dans les 30 minutes qui suivaient. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable. **Propriétés pharmacocinétiques** : La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques. Absorption : La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose. L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène. Distribution : L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %. Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique. Après la prise de 400 mg d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures. Métabolisme : L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs. Excrétion : L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués. La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ. Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez le sujet âgé, chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **AMM 3400933215903** : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium). **Prix libre - Non Remb. Séc. Soc.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325

92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale / Pharmacovigilance : France :
Tél France : 0810 410 500(n° Azur) - fax : 01.58.83.66.98. **DATE DE MISE A JOUR
DU TEXTE** : Mars 2011 (V1).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

ASPIRINE UPSA TAMPONNEE EFFERVESCENTE 1000 mg, comprimé effervescent

ASPIRINE UPSA TAMPONNEE EFFERVESCENTE 1000 mg, comprimé effervescent.

COMPOSITION : Comprimé effervescent : Acide acétylsalicylique 1000,00 mg. Excipients : Bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, benzoate de potassium, lactose anhydre, aspartam, povidone, crospovidone, arôme orange*. *Composition de l'arôme orange : huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, aldéhyde acétique, isopropanol, butyrate d'éthyle, citral, aldéhyde C6 (hexanal), linalol, terpinéol, acétate d'éthyle, gomme arabique, maltodextrine, dextrose. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : - **Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.** - **Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires.** **Posologie et mode d'administration** : **Réservé à l'adulte.** Mode d'administration : Voie orale. Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau. Posologie : - Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles : Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) : La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 3 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 3 comprimés effervescents par jour.** Coût du traitement journalier : 0,18 € à 0,53 €. **Pour les sujets âgés** : La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 2 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 2 comprimés effervescents par jour. Coût du traitement journalier : 0,18 € à 0,36 €. Fréquence d'administration : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Durée de traitement : Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste. – Rhumatismes inflammatoires : 3 à 6 g **maximum** par jour à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum. Chez le sujet âgé la posologie sera réduite. Coût du traitement journalier : 0,53 € à 1,06 €. **Contre-indications** : Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : - hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients, - phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam, - antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, - dernier trimestre de la grossesse (\geq 500 mg par jour et par prise) (voir rubrique « grossesse et allaitement »), - ulcère gastro-duodéal en évolution, - toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise, - risque hémorragique, - insuffisance hépatique sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, - association avec le méthotrexate à des doses supérieures à 15 mg/semaine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), - association avec les anticoagulants oraux lorsque l'aspirine est utilisé à fortes doses (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), notamment dans le traitement des affections rhumatismales. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments. En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale. Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical. La surveillance du traitement

doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastro-duodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué. - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), - utilisation d'un stérilet (voir rubrique « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement. Compte-tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire). L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique). Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (voir rubrique « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») : - anticoagulants oraux et aspirine à faibles doses, - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j), - antiagrégants plaquettaires, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insulines), diurétiques et aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II (pour l'aspirine à fortes doses, supérieures à 3 g/j), méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/semaine). Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. Ce médicament contient 1601 mg de lactose par comprimé effervescent : en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Ce médicament contient 460 mg de sodium par comprimé effervescent : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. Ce médicament contient 4,86 mg de potassium par comprimé effervescent : en tenir compte dans la ration journalière. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique. **Associations contre-indiquées** : + *Anticoagulants oraux* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3 g/j) : déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques. + *Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine* : Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine). **Associations déconseillées** : + *Anticoagulants oraux* : Pour l'aspirine à faibles doses : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale). Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement. + *Autres AINS* :

Pour l'aspirine à fortes doses (> 3 g/j) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). + *Héparines (voie parentérale)*: Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'aspirine). Utiliser d'autres substances que l'aspirine pour un effet antalgique et antipyrétique (paracétamol notamment). + *Uricosuriques* : Benzbromarone, probénécide : Pour la benzbromarone : Décrit pour des doses d'aspirine inférieures ou égales à 3 g/j. Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre analgésique. Associations nécessitant des précautions d'emploi : + *Antidiabétiques* : *Insulines* : Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. + *Diurétiques* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement. + *Corticoïdes (gluco-)* (voie générale), *sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addisson* : Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage de l'aspirine après son arrêt (augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes). Adaptation des doses d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes. + *IEC et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux salicylés. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement. + *Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine* : Augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. Associations à prendre en compte : + *Dispositif intra-utérin* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3 g/j) : risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins. + *Topiques gastro-intestinaux* : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium : Augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'acide acétylsalicylique. **Premier trimestre et deuxième trimestre** : * *acide acétylsalicylique en traitement ponctuel* : les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de l'acide acétylsalicylique. * *acide acétylsalicylique en traitement chronique* : il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'acide acétylsalicylique lorsqu'il est administré en traitement chronique au-delà de 150 mg/j. **En conséquence** : - l'acide acétylsalicylique peut être prescrit en traitement ponctuel en cas de besoin ; - par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique en traitement chronique au-delà de 150 mg/j. **Troisième trimestre** : L'acide acétylsalicylique à des doses supérieures ou égales à 500 mg par prise et par jour comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer : *le fœtus à : - une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ; - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios. - la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet antiagrégant peut se manifester même à très faibles doses. **En conséquence** : En dehors d'utilisations cardiologiques ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient un avis médical et une surveillance spécialisée, **tout médicament contenant de l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse.** **Allaitement** : L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des**

véhicules et à utiliser des machines : Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé. **Effets indésirables** : ***Effets gastro-intestinaux** : - douleurs abdominales, - hémorragies digestives patentes (hématémèse, mélæna,...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée. - ulcères gastriques et perforations. ***Effets sur le système nerveux central** : -céphalées, vertiges, - sensation de baisse de l'acuité auditive, - bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage. ***Effets hématologiques** : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale. ***Réaction d'hypersensibilité** : urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, oedème de Quincke. **Surdosage** : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et **surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente)** où elle peut être mortelle. ***Symptômes** : - Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie. - Intoxication sévère : Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante. ***Conduite d'urgence** : - transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ; - décontamination digestive et administration de charbon activé ; - contrôle de l'équilibre acide base ; - diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves ; - traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés

pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES. Code ATC : N02BA01. L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A₂.

Propriétés pharmacocinétiques : **Absorption** : L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes. La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif). **Distribution** : L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %). La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique. **Métabolisme-excrétion** : L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

Données de sécurité préclinique : Potentiel mutagène et cancérigène. L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène. Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérigène de l'acide acétylsalicylique.

DONNEES PHARMACEUTIQUES : **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

Nature et contenu de l'emballage extérieur : 10 comprimés en tube (polypropylène). Boîtes de 2 tubes. **DONNEES ADMINISTRATIVES** : 3400933531539 : 10 comprimés en tube (polypropylène). Boîtes de 2 tubes. 3,54 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicament non soumis à prescription médicale. Remboursement Sécurité

Sociale à 65%. Agréée aux Collectivités. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : BRISTOL MYERS SQUIBB 3, rue JOSEPH MONIER 92500 RUEIL-MALMAISON - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Novembre 2008 / V4

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatisés, susceptibles de comporter des informations à caractère personnel concernant les membres des professions de santé, comme notamment praticiens, pharmaciens hospitaliers. Ces fichiers sont déclarés auprès de la CNIL. En application des dispositions articles 34 et suivant de la Loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. Cette invitation valant convention sera, avant chaque date de mise en application, transmise par la société Bristol-Myers Squibb, au Conseil de l'Ordre compétent, conformément à l'article L 4113-6 du Code de la Santé Publique.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent

ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent. COMPOSITION : Comprimé effervescent : Acide acétylsalicylique 500,00 mg. Excipients : Bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, citrate monosodique anhydre, carbonate de sodium anhydre, aspartam, povidone, polyvinylpyrrolidone, arôme orange q.s.p. un comprimé de 2,65 g. Composition de l'arôme orange : huile essentielle d'orange, jus concentré d'orange, aldéhyde acétique, butyrate d'éthyle, citral, aldéhyde C6, linalol, terpinéol, acétate d'éthyle, gomme arabique et atomisée, maltodextrine, glucose. Chaque comprimé contient 388,5 mg de sodium, soit 16,9 mEq. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** - **Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.** - Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant. - **Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chez l'adulte.** **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau. Posologie : - Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles : **Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (environ 9 à 15 ans).** Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 6 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés effervescents à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour.** Coût du traitement journalier : 0,12 € à 0,69 €. Pour les **sujets âgés** : La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 4 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés effervescents à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour.** Coût du traitement journalier : 0,12 € à 0,46 €. Chez **l'enfant de 30 à 50 kg** (environ 9 à 15 ans) : Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. - Pour les enfants ayant un poids de **30 à 40 kg** (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour.** Coût du traitement journalier : 0,12 € à 0,46 €. - Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour.** Coût du traitement journalier : 0,12 € à 0,69 €. Fréquence d'administration : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre : Chez l'adulte : les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Chez l'enfant (de 30 à 50 kg, soit environ de 9 à 15 ans) : les prises doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit** : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus. Durée de traitement : Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste. - Affections rhumatismales : **Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg.** Chez l'adulte : 3 à 6 g maximum par jour à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum. Chez le sujet âgé la posologie sera réduite. Coût du traitement journalier : 0,69 € à 1,38 €. Chez l'enfant : Cette présentation est réservée à l'enfant à partir de 20 kg : 50 mg/kg à 100 mg/kg maximum par jour à répartir en 4 à 6 prises

espacées de 4 heures minimum. **Contre-indications** : Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les situations suivantes : - hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients, - phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam, - antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, - dernier trimestre de la grossesse (≥ 500 mg par jour et par prise) (cf. chapitre « grossesse et allaitement »), - ulcère gastro-duodéal en évolution, - toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise, - risque hémorragique, - insuffisance hépatique sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, - association avec le méthotrexate à des doses supérieures à 15 mg/semaine (cf. chapitre « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), - association avec les anticoagulants oraux lorsque l'aspirine est utilisé à fortes doses (cf. chapitre « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), notamment dans le traitement des affections rhumatismales. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** : En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments. En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale. Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu. Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical. Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale. La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastro-duodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué. - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), - utilisation d'un stérilet (cf. chapitre « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. chapitre « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement. Les comprimés effervescents à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 30 kg pour l'indication "douleurs d'intensité légère à modérée et/ou état fébriles" et à l'enfant de moins de 20 kg pour l'indication "affections rhumatismales". Il existe pour ces enfants des dosages mieux adaptés. Compte-tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire). L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique). Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf. chapitre « interactions avec d'autres médicaments et autres

formes d'interactions ») : - anticoagulants oraux et aspirine à faibles doses, - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j), - antiagrégants plaquettaires, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insulines), diurétiques et aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II (pour l'aspirine à fortes doses, supérieures à 3 g/j), méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/semaine). Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement. Ce médicament contient 388,5 mg de sodium par comprimé effervescent : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. En raison de la présence de glucose, ce médicament est contre-indiqué en cas de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique. **Associations contre-indiquées** : + *Anticoagulants oraux* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3 g/j) : déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques. + *Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine* : Augmentation de la toxicité notamment hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine). **Associations déconseillées** : + *Anticoagulants oraux* : Pour l'aspirine à faibles doses : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale). Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement. + *Autres AINS* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3 g/j) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive). + *Héparines (voie parentérale)* : Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'aspirine). Utiliser d'autres substances que l'aspirine pour un effet antalgique et antipyrétique (paracétamol notamment). + *Uricosuriques* : Benzbromarone, probénécide : Pour la benzbromarone : Décrit pour des doses d'aspirine inférieures ou égales à 3 g/j. Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre analgésique. **Associations nécessitant des précautions d'emploi** : + *Antidiabétiques* : *Insulines* : Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. + *Diurétiques* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement. + *Corticoïdes (gluco-)* (voie générale), *sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison* : Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage de l'aspirine après son arrêt (augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes). Adaptation des doses d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes. + *IEC et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux salicylés. Hydrater le malade ; surveiller la fonction

rénale en début de traitement. + *Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine* : Augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. Associations à prendre en compte : + *Dispositif intra-utérin* : Pour l'aspirine à fortes doses (> 3 g/j) : risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins. + *Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium* : Augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines. **Grossesse et allaitement** : Grossesse : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'acide acétylsalicylique. Premier trimestre et deuxième trimestre : * *acide acétylsalicylique en traitement ponctuel* : les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de l'acide acétylsalicylique. * *acide acétylsalicylique en traitement chronique* : il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'acide acétylsalicylique lorsqu'il est administré en traitement chronique au-delà de 150 mg/j. En conséquence : - l'acide acétylsalicylique peut être prescrit en traitement ponctuel en cas de besoin ; - par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique en traitement chronique au-delà de 150 mg/j. Troisième trimestre : L'acide acétylsalicylique à des doses supérieures ou égales à 500 mg par prise et par jour comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer : *le fœtus à : - une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ; - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios. *la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet antiagrégant peut se manifester même à très faibles doses. En conséquence : En dehors d'utilisations cardiologiques ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient un avis médical et une surveillance spécialisée, **tout médicament contenant de l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse.** Allaitement : L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé. **Effets indésirables** : *Effets gastro-intestinaux : - douleurs abdominales, - hémorragies digestives patentes (hématémèse, mélæna,...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée. - ulcères gastriques et perforations. *Effets sur le système nerveux central : - céphalées, vertiges, - sensation de baisse de l'acuité auditive, - bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage. *Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale. *Réaction d'hypersensibilité : urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, oedème de Quincke. *Syndrome de Reye : (cf. chapitre « mises en garde et précautions particulières d'emploi ». **Surdosage** : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle. *Symptômes : - Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie. - Intoxication sévère : Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante. * Conduite d'urgence : - transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ; - décontamination digestive et administration de charbon activé ; - contrôle de l'équilibre acide base ; - diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire

entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves ; - traitement symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES. Code ATC : N02BA01. L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A₂. **Propriétés pharmacocinétiques :** **Absorption :** L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes. La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif). **Distribution :** L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %). La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique. **Métabolisme-excrétion :** L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique. **Données de sécurité précliniques :** Potentiel mutagène et cancérigène. L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène. Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérigène de l'acide acétylsalicylique. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** **Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité. **DONNEES ADMINISTRATIVES :** 3400933515102 : 20 comprimés sous film thermosoudé (aluminium/PE) : 2,30 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Médicament non soumis à prescription médicale. Remboursement Sécurité Sociale à 65%. Agréé aux Collectivités. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** BRISTOL MYERS SQUIBB 3, rue JOSEPH MONIER 92500 RUEIL-MALMAISON - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Février 2003 / V4

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatisés, susceptibles de comporter des informations à caractère personnel concernant les membres des professions de santé, comme notamment praticiens, pharmaciens hospitaliers. Ces fichiers sont déclarés auprès de la CNIL. En application des dispositions articles 34 et suivant de la Loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb. Cette invitation valant convention sera, avant chaque date de mise en application, transmise par la société Bristol-Myers Squibb, au Conseil de l'Ordre compétent, conformément à l'article L 4113-6 du Code de la Santé Publique.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

ASPIRINE UPSA 325 mg, gélule

DENOMINATION DU MEDICAMENT

ASPIRINE UPSA 325 mg, gélule

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique microencapsulé à l'éthylcellulose 335,917 mg
quantité correspondante à acide acétylsalicylique 325,000 mg

lactose monohydraté

béhénate de glycérol

pour une gélule

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Celles de l'aspirine et en particulier : Prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :

- Réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire après infarctus du myocarde, dans le cadre d'angor instable, avant angioplastie coronaire transluminale, après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué ;
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronarien.

Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.

La posologie recommandée est de 1 gélule par jour ou 1 gélule tous les deux jours, à avaler avec un verre d'eau.

CTJ : 0,05 euro(s) ou 0,10 euro(s).

Après infarctus du myocarde, ainsi que dans l'angor instable, le traitement sera entrepris le plus précocement possible après l'accident inaugural ou la récurrence.

Ce médicament ne sera administré que sur prescription médicale.

Contre-indications

Ulcère gastroduodéal en évolution, antécédents d'hypersensibilité aux salicylés (bronchospasme, réaction anaphylactique), toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.

Ce médicament lorsqu'il est administré à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (≥ 500 mg/prise et par jour) est contre-indiqué à partir du sixième mois de la grossesse.

L'aspirine est contre-indiquée avec le méthotrexate, si celui-ci est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine.

Lorsqu'elle est administrée à doses élevées (≥ 3 g/j), l'aspirine est contre-indiquée avec les anticoagulants oraux.

L'aspirine ne doit généralement pas être utilisée en cas d'association avec : les anticoagulants oraux (pour des doses d'aspirine < 3 g/j chez l'adulte), d'autres AINS (pour

les doses élevées d'aspirine, soit ≥ 3 g/j chez l'adulte), l'héparine, la ticlopidine, les uricosuriques (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

Mises en garde spéciales et précautions particulière d'emploi

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

Utiliser avec précaution en cas d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal ou d'hémorragies digestives, d'insuffisance rénale, d'asthme, de dispositif intra-utérin. Déconseillé en cas de goutte, de métrorragies et/ou ménorragies car l'aspirine risque d'augmenter l'importance et la durée des règles.

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

Associations contre-indiquées :

+ **Anticoagulants oraux.** Salicylés à fortes doses (≥ 3 g/j chez l'adulte) : Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale ainsi que déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques).

+ **Méthotrexate** utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés).

Associations déconseillées :

+ **Anticoagulants oraux:** Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale). Salicylés à faibles doses : nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

+ **Autres AINS** (y compris les salicylés à partir de 3 g/jour chez l'adulte): Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

+ **Héparines** : Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés). Utiliser d'autres substances que les salicylés pour un effet antalgique et antipyrétique (paracétamol notamment).

+ **Ticlopidine** : Augmentation du risque hémorragique (synergie des activités anti-agrégantes plaquettaires). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).

+ **Uricosuriques** : *Benzbromarone, probénécide*. Diminution de l'effet uricosurique (compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux). Utiliser un autre analgésique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ **Antidiabétiques** : Insulines, chlorpropamide. Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

+ **Corticoïdes** (gluco-) (voie générale) : Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après leur arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes). Adaptation des doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** : *Pour les salicylés à fortes doses* : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ **Interféron alfa** : Risque d'inhibition de l'action de l'interféron. Utiliser de préférence un analgésique antipyrétique non salicylé.

+ **Méthotrexate** utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ **Pentoxifylline** : Augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement.

Associations à prendre en compte :

+ **Dispositif intra-utérin** : Risque (controversé) de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.

+ **Thrombolytiques** : Augmentation du risque hémorragique.

+ **Topiques gastro-intestinaux** : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium: Augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

Grossesse et allaitement

Grossesse :

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

Données cliniques concernant l'aspect malformatif (premier trimestre) :

- *aspirine en traitement ponctuel* :

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

- *aspirine en traitement chronique* :

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

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

- Pendant les 4ème et 5ème mois, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées en traitement bref n'a apparemment révélé aucun effet foetotoxique particulier. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque

- à partir du 6ème mois de la grossesse, l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (≥ 500 mg/prise et par jour), comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer :

- le fœtus
 - à une toxicité cardiopulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire
 - à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet anti-agrégant peut se manifester même à très faibles doses.

En conséquence :

- Pendant les 5 premiers mois de la grossesse,
 - l'aspirine en traitement ponctuel peut être prescrite si besoin
 - par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'aspirine en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.
- A partir du 6ème mois de la grossesse, en dehors d'utilisations cardiologiques ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est CONTRE-INDIQUÉ à partir du 6ème mois.

Allaitement

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

Effets indésirables

Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées qui sont habituellement la marque d'un surdosage. Ulcères gastriques. Hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale. Accidents de sensibilisation (œdème, urticaire, asthme, accidents anaphylactiques). Douleurs abdominales. L'aspirine peut prolonger le travail et retarder l'accouchement.

Surdosage

Compte tenu de la posologie préconisée, un surdosage est improbable, même chez le sujet âgé. En revanche, l'intoxication (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) fréquente chez les tout-petits se manifeste par :

Symptômes cliniques :

Intoxication modérée :

Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, nausées, sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par la réduction de la posologie.

Intoxication sévère :

Fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Traitement :

Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé. Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique. Contrôle de l'équilibre acido-basique. Diurèse alcaline forcée, possibilité d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale si nécessaire.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

ANALGESIQUE, ANTIPYRETIQUE, ANTI-INFLAMMATOIRE à dose élevée, ANTI-AGREGANT PLAQUETTAIRE.

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire : en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, elle inhibe la synthèse de thromboxane A₂, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes, et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.

Des doses répétées de 20 à 325 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Au-delà de 325 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique.

L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après arrêt du traitement.

A la posologie recommandée, l'aspirine réduit la synthèse de prostacycline endothéliale, mais la signification clinique de cette action est obscure et moins importante en pratique qu'en théorie semble-t-il.

L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Si des posologies de l'ordre de 1 g à 1,5 g se sont révélées actives, la posologie la plus basse actuellement considérée comme efficace (à partir d'études contrôlées) est de l'ordre de 300 à 333 mg dans le cadre des indications mentionnées ci-dessus. Cependant, une étude a montré l'efficacité de 160 mg/j d'aspirine dans le traitement de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë et subaiguë, administrés dès les signes évocateurs et poursuivis pendant au moins 1 mois, par réduction de la mortalité « vasculaire » évaluée à 5 semaines et à un an.

Propriétés pharmacocinétiques

Les gélules d'ASPIRINE UPSA 325 mg renferment l'aspirine sous forme de microcapsules enrobées par une mince pellicule d'éthylcellulose qui laisse diffuser progressivement l'acide acétylsalicylique au fur et à mesure de l'élévation du pH. La demi-vie plasmatique de l'acide acétylsalicylique est d'environ 1 heure, puis il est hydrolysé dans le plasma en acide salicylique. Le salicylate plasmatique est en grande partie lié aux protéines plasmatiques. Le taux maximum sanguin en salicylate est atteint entre 3 et 4 heures après l'administration. L'élimination urinaire augmente avec le pH urinaire. La demi-vie de l'acide salicylique est de 3 à 9 heures et augmente avec la dose administrée.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Durée de stabilité

18 mois.

Précautions particulières de conservation

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

DONNEES ADMINISTRATIVES

3400933588540 : 28 gélules sous plaquettes thermoformées (Alu/PVC). 2,75€

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Remboursement Sécurité Sociale à 65%. Agrée aux Collectivités.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL MYERS SQUIBB

3, RUE JOSEPH MONIER
92500 RUEIL-MALMAISON

Information médicale et pharmacovigilance :

Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1
58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98

E-mail : infomed@bms.com.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Avril 2005 (V2)

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatisés, susceptibles de comporter des informations à caractère personnel concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions articles 34 et suivants de la Loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes

ASPIRINE 500 mg VITAMINE C OBERLIN, comprimé effervescent sécable

ASPIRINE 500 mg VITAMINE C OBERLIN, comprimé effervescent sécable.

COMPOSITION : Acide acétylsalicylique 500 mg, acide ascorbique 200 mg.
Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, glycine, povidone q.s.p.
un comprimé effervescent sécable. Sodium : 391 mg par comprimé. **DONNEES**

CLINIQUES : **Indications thérapeutiques** : Ce médicament contient de l'aspirine et de la vitamine C. Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 30 kg (environ 9 - 15 ans) dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. **Posologie et mode d'administration** : Mode

d'administration : Voie orale. Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau. Posologie : *Douleurs d'intensité*

légère à modérée et/ou états fébriles : Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (environ 9 à 15 ans). Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies

définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose

quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg

toutes les 4 heures. Pour les enfants ayant un poids de 30 à 40 kg (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin

au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés par jour. Pour les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé

effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour. Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50

kg (à partir d'environ 15 ans) : La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 6 comprimés par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé

effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler

en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Pour les sujets âgés : La posologie quotidienne maximale

recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 4 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 500 mg, à renouveler en cas de

besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures

minimum, sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour. Fréquence

d'administration : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Les prises doivent être régulièrement espacées, y compris la

nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus. Durée de traitement : Le patient doit être informé de ne pas

utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste. **Contre-indications** : Ce

médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : - hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients ; - antécédents d'asthme provoqué

par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens ; - grossesse au-delà de 24 semaines

d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (voir rubrique Grossesse et allaitement) ; - ulcère gastroduodéal en évolution ; - toute

maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise ; - risque hémorragique ; - insuffisance hépatique sévère ; - insuffisance rénale sévère ; - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée ; - en association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) et pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ; - en association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : En cas d'association d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments. En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale. Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu. Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical. La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite ; - insuffisance rénale ou hépatique ; - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ; - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles). Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement. Les comprimés effervescents à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 30 kg pour lequel il existe des dosages mieux adaptés. Compte-tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire). L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique). Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de

bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement. L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement. La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec : - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal ; - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ; - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ; - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aigüe du syndrome coronarien) ; - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ; - héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ; - le pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min) ; - la ticlopidine ; - les uricosuriques (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Ce médicament contient 391 mg de sodium par comprimé effervescent : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. En raison d'un effet légèrement stimulant dû à la présence de vitamine C, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : *Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire*

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettares : l'abciximab, l'aspirine, le clopidogrel, l'époprosténol, l'éptifibatide l'iloprost, trométamol, le tirofiban et la ticlopidine. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettares majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. **Associations contre-indiquées** : (voir rubrique Contre-indications) + *Anticoagulants oraux* : pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal. Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. + *Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine* : pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). **Associations déconseillées** : (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) + *Anticoagulants oraux* : pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Majoration du risque hémorragique. + *Anticoagulants oraux* : pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Nécessité d'un contrôle en

particulier du temps de saignement. + *Anti-inflammatoires non stéroïdiens* : pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. + *Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)* : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. + *Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)* : pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour). Majoration du risque hémorragique. + *Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées* : doses curatives et/ou sujet âgé : pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique. + *Pemetrexed* : chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). + *Ticlopidine* : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. + *Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)* : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : + *Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)* : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique. + *Diurétiques* : pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. + *Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II* : pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. + *Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine* : pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + *Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine* : pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour). Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-

inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + *Pemetrexed* : chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). Surveillance biologique de la fonction rénale. + *Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon* : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique. Associations à prendre en compte : + *Anticoagulants oraux* : pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Majoration du risque hémorragique. + *Anti-inflammatoires non stéroïdiens* : pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestive. + *Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)* : pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration du risque hémorragique. + *Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé* : pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. + *Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives* : L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique. + *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)* : majoration du risque hémorragique. + *Thrombolytiques* : augmentation du risque hémorragique. Grossesse et allaitement : Grossesse : En cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants : *Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour*. Les études cliniques montrent que des doses inférieures à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée. *Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour*. L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses. *Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour*. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation. Sauf

nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 24 premières semaines d'aménorrhées (5 mois de grossesse révolus). Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à : - une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ; - un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios. En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter : - un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ; - une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé. En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus). **Allaitement** : L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.** Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé. **Effets indésirables** : **Effets gastro-intestinaux** : - douleurs abdominales ; - hémorragies digestives patentes, (hématémèse, mélaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée ; - ulcères gastriques et perforations. **Effets sur le système nerveux central** : - céphalées, vertiges ; - sensation de baisse de l'acuité auditive ; - bourdonnements d'oreille qui sont habituellement la marque d'un surdosage. **Effets hématologiques** : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale. **Réaction d'hypersensibilité** : urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke. **Syndrome de Reye** chez l'enfant (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Liés à l'acide ascorbique** : A doses supérieures à 1g/jour en vitamine C, possibilité de : - troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées) ; - troubles urinaires (lithiases oxaliques, cystiniques et ou/risques). **Surdosage** : **Lié à l'acide acétylsalicylique** : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle. **Symptômes** : *Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie. *Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante. **Conduite d'urgence** : - Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ; - décontamination digestive et administration de charbon activé ; - contrôle de l'équilibre acide base ; - diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves ; - traitement symptomatique. **Lié à l'acide ascorbique** : A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosage de créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigelette à la glucose oxydase). A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD. **PROPRIETES**

PHARMACOLOGIQUES : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BA01. L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A₂. **Propriétés pharmacocinétiques** : **Acide acétylsalicylique** : **Absorption** : L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes. La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60% pour les doses inférieures à 500 mg et 90% pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif). **Distribution** : L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90%). La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique. **Métabolisme-excrétion** : L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique. **Vitamine C** : L'absorption digestive de la vitamine C est bonne. En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE** : Potentiel mutagène et cancérigène. L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène. Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérigène de l'acide acétylsalicylique. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : 3400932888757** : 15 comprimés en tube (polypropylène), boîte de 2 tubes : **Non remb. Séc. Soc. - Prix libre** - UPSA Conseil - 3, rue Joseph Monier - BP 325 - 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale et Pharmacovigilance : Tél.: (N° Azur) 0810 410 500 - Fax.: 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 05/06/2009 (V2).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

ASPIRINE UPSA VITAMINEE C TAMPONNEE EFFERVESCENTE

comprimé effervescent

ASPIRINE UPSA VITAMINEE C TAMPONNEE EFFERVESCENTE, comprimé effervescent. COMPOSITION : Comprimé effervescent de 3,501 g : Acide acétylsalicylique 0,330 g, Acide ascorbique 0,200 g, Glycine 0,100 g, Acide citrique anhydre 1,079 g, Bicarbonate de sodium 1,743 g, Benzoate de sodium 0,048 g, Polyvidone 0,001 g. Un comprimé effervescent contient 485 mg de sodium. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Ce médicament contient de l'aspirine et de la vitamine C. Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles chez l'adulte et l'enfant à partir de 20 kg (environ à partir de 6 ans). **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau. Posologie : *Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :* Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (environ à partir de 6 ans). Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. - Pour les enfants ayant un poids de 20 à 26 kg (environ 6 à 10 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour. - Pour les enfants ayant un poids de 27 à 36 kg (environ 8 à 12 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour. - Pour les enfants ayant un poids de 37 à 50 kg (environ 11 à 15 ans), la posologie est de 2 comprimés effervescents par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 comprimés effervescents par jour. Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 9 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 2 comprimés effervescents à 330 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 9 comprimés effervescents par jour. Pour les sujets âgés : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 6 comprimés effervescents par jour. La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent à 330 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés effervescents à 330 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Fréquence d'administration : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus. Chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures. Durée de traitement : Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste. Contre-indications : - hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients, - antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, - grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour, - ulcère gastroduodéal en évolution, - toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise, - risque hémorragique, - insuffisance hépatique sévère, - insuffisance rénale sévère, - insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, - en association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir

rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) et pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique, - en association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** : En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments. En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale. Les comprimés à 330 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 20 kg pour lequel il existe des dosages mieux adaptés. Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu. Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical. Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale. La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué. - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles). Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement. Compte-tenu de l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire). L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique). L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement. Ce médicament contient 485 mg de sodium par comprimé effervescent, en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. En raison d'un léger effet stimulant, dû à la présence de vitamine C, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée. La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec : - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal ; - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ; - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), antalgiques ou

antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ; - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien) ; - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ; - Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique ; - le pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), - la ticlopidine ; - les uricosuriques (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire** : Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine, le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost, trométamol, le tirofiban et la ticlopidine. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. **Associations contre-indiquées** (voir rubrique Contre-indications) : + **Anticoagulants oraux** : Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal. Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. + **Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine** : Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). **Associations déconseillées** (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) : + **Anticoagulants oraux** : Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Majoration du risque hémorragique. + **Anticoagulants oraux** : Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement. + **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. + **Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)** : Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. + **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)** : Pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour). Majoration du risque hémorragique. + **Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé** : Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique. + **Pemetrexed** : Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour). + **Ticlopidine** : Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne

peut être évitée, surveillance clinique étroite. + *Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)* : Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : + *Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)* : Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique. + *Diurétiques* : Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. + *Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II* : Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. + *Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine* : Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + *Méthotrexate utilisé à des doses supérieures ou égales à 20 mg/semaine* : Pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour). Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. + *Pemetrexed* : Chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour). Surveillance biologique de la fonction rénale. + *Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon* : Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique. Associations à prendre en compte : + *Anticoagulants oraux* : Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastroduodéal. + *Anti-inflammatoires non stéroïdiens* : Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestive. + *Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)* : Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration du risque hémorragique. + *Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé* : Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j) : Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique. + *Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives* : L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaire et apparentés ou des héparines non fractionnées), à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique. + *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)* :

Majoration du risque hémorragique. + *Thrombolytiques*: Augmentation du risque hémorragique. **Grossesse et allaitement**: Ce médicament est destiné à l'adulte et à l'enfant à partir de 20 kg (soit environ 6 ans). Cependant, en cas d'utilisation dans des circonstances exceptionnelles chez les femmes en âge de procréer, il faut rappeler les points suivants: D'une façon générale, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse. Grossesse: Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour: Les études cliniques montrent que des doses inférieures à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée. Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour: L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses. Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour: L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryon-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse. Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à: - une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire); - un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios. En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter: - un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament; - une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé. En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus). Allaitement: L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**: Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé. **Effets indésirables**: Liés à l'acide acétylsalicylique: *Effets gastro-intestinaux: - douleurs abdominales, - hémorragies digestives patentes, (hématémèse, melæna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée, - ulcères gastriques et perforations. *Effets sur le système nerveux central: - céphalées, vertiges, - sensation de baisse de l'acuité auditive, - bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage. *Effets hématologiques: Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura, ...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale. *Réactions d'hypersensibilité: Urticair, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke. *Syndrome de Reye (voir rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi). Liés à l'acide ascorbique: A dose supérieure à 1 g/jour en vitamine C, possibilité de: - troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhées); - troubles urinaires (lithiases oxalique, cystiniques et/ou uriques). **Surdosage**: Liés à l'acide

acétylsalicylique : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle. Symptômes : - Intoxication modérée : Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie. - Intoxication sévère : Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante. Conduite d'urgence : - transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé, - décontamination digestive et administration de charbon activé, - contrôle de l'équilibre acide base, - diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves, - traitement symptomatique. Liés à l'acide ascorbique : A doses supérieures à 2 g/jour en vitamine C, l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosage de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigelette à la glucose oxydase). A doses supérieures à 3 g/jour en vitamine C, risque d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques** : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES. Code ATC : N02BA01. L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A₂. **Propriétés pharmacocinétiques** : Acide acétylsalicylique : L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes. Absorption : L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes. La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60% pour les doses inférieures à 500 mg et 90% pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif). Distribution : L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90%). La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique. Métabolisme-excrétion : L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique. Vitamine C : L'absorption digestive de la vitamine C est bonne. En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **Données de sécurité précliniques** : Potentiel mutagène et cancérigène. L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène. Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérigène de l'acide acétylsalicylique. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C. Conserver le tube soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité. **Nature et contenance du récipient** : Tube en polypropylène de 10 comprimés, fermé par un bouchon en polyéthylène contenant un déshydratant (gel de silice ou tamis moléculaire). **DONNEES ADMINISTRATIVES : 3400930076811** : boîte de 2 tubes (polypropylène) de 10 comprimés. Prix libre. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicalement non soumis à prescription médicale. Non Remboursé par la Sécurité Sociale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : BRISTOL MYERS SQUIBB 3, RUE JOSEPH MONIER 92500 RUEIL-MALMAISON. **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : UPSA CONSEIL 3,

RUE JOSEPH MONIER 92500 RUEIL-MALMAISON - Information médicale et pharmacovigilance :Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Novembre 2009_V2

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatisés, susceptibles de comporter des informations à caractère personnel concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions articles 34 et suivants de la Loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

FERVEX ADULTES FRAMBOISE, granulés pour solution buvable en sachet

FERVEX ADULTES FRAMBOISE, granulés pour solution buvable en sachet.

COMPOSITION : Paracétamol 0,500 g, acide ascorbique 0,200 g, maléate de phéniramine 0,025 g. Excipients : Gomme arabique, acide citrique anhydre, saccharine sodique, arôme framboise contenant du jaune orangé S (E110), saccharose, q.s.p. un sachet. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques**

: Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux: de l'écoulement nasal clair et des larmoiements, des éternuements, des maux de tête et/ou fièvre. **Posologie et mode d'administration** : Mode d'administration : Voie

orale. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. Posologie : Adulte et enfant de plus de 15 ans. 1 sachet 2 à 3 fois par jour. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Au cours d'états grippaux, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir. Durée de traitement : la durée maximale du traitement est de 5 jours. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. **Contre-indications** : Hypersensibilité à l'un des constituants. Insuffisance hépatocellulaire. Risque de glaucome par fermeture de l'angle. Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques. Enfant de moins de 15 ans. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** : En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite. Mises en garde spéciales : Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (cf. rubrique surdosage). Précautions d'emploi :

L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier) qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques est à éviter pendant le traitement. Ce médicament contient 11,5 g de saccharose par sachet, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Association déconseillée : + Alcool (liées à la présence de phéniramine). Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations faisant l'objet de précaution d'emploi :

+Anticoagulants oraux .Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. + Interactions avec les examens précliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. Associations à prendre en compte : + Autres médicaments sédatifs (liées à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + Autres médicaments atropiniques (liées à la présence de phéniramine) : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **Grossesse et allaitement** : En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : l'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs. **Effets indésirables** : Liés à la phéniramine : Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf. rubrique propriétés pharmacodynamiques) : *Effets neurovégétatifs* : - sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ; - effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire ; - hypotension orthostatique ; - troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ; - incoordination motrice, tremblements ; - confusion mentale, hallucinations ; - plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie. *Réactions d'hypersensibilité (rare)* : - érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire ; - œdème, plus rarement œdème de Quincke ; - choc anaphylactique. *Effets hématologiques* : - leucopénie, neutropénie ; - thrombocytopénie ; - anémie hémolytique. Liés au paracétamol : - quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés ; Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. – de très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage** : Lié à la phéniramine : Le surdosage en phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma. Lié au paracétamol : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. Symptômes : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel

en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. Conduite d'urgence : - transfert immédiat en milieu hospitalier ; - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol ; - évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ; - le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure ; - traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : **AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION** ; **Code ATC** : **R05X**. Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve ; une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ; une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1 heure à 1 h 30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. La vitamine C : l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. - **34009 498 983 5 0** Boîte de 8 sachets. **Non remb. Séc. Soc. - Prix libre**. UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale et Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - Fax : 0805.405.558. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 07/03/2011 (V1).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

FERVEX, granulés en sachets
FERVEX SANS SUCRE, granulé pour solution buvable en sachet
FERVEX ENFANTS, granulés en sachets

FERVEX, granulés en sachets / FERVEX SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet / FERVEX ENFANTS, granulés en sachets. COMPOSITION :

Formes "adulte" : FERVEX, granulés en sachets : Paracétamol 0,500 g, acide ascorbique 0,200 g, maléate de phéniramine 0,025 g. Excipients : Gomme arabique, acide citrique, saccharinate de sodium, arôme naturel antillais, saccharose, q.s.p. un sachet. FERVEX SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet : Paracétamol 0,500 g, acide ascorbique 0,200 g, maléate de phéniramine 0,025 g. Excipients : mannitol, acide citrique, polyvidone, citrate de magnésium, aspartam, arôme antillais q.s.p. un sachet. *Forme "enfant" :* FERVEX ENFANTS, granulés en sachets : Paracétamol 0,280 g, acide ascorbique 0,100 g, maléate de phéniramine 0,010 g. excipients : saccharose, phosphate de 5'riboflavine (sel de sodium), citrate de magnésium anhydre, aspartam, arôme banane-caramel q.s.p. un sachet.

DONNEES CLINIQUES : **Indications thérapeutiques** : *Formes "adulte" :* Ce médicament est indiqué dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux de l'adulte (à partir de 15 ans) : de l'écoulement nasal clair et des larmoiements, des éternuements, des maux de tête et/ou fièvre. *Forme "enfant" :* Ce médicament est indiqué dans le traitement au cours des rhumes et rhinopharyngites de l'enfant (à partir de 6 ans) : de l'écoulement nasal clair et des larmoiements, des éternuements, des maux de tête et/ou fièvre.

Posologie et mode d'administration : Mode d'administration : Voie orale. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. Posologie : *Formes "adulte" :* Adulte (à partir d'environ 15 ans). 1 sachet 2 à 3 fois par jour. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Au cours d'états grippaux, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir. *Forme "enfant" :* Enfant (à partir de 6 ans) - Enfant de 6 à 10 ans : 1 sachet 2 fois par 24 heures.- Enfant de 10 à 12 ans : 1 sachet 3 fois par 24 heures.- Enfant de 12 à 15 ans : 1 sachet 4 fois par 24 heures. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. *Formes « adulte » et « enfant ».* En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. Durée de traitement : *Formes "adulte" :* la durée maximale du traitement est de 5 jours. *Forme "enfant" :* la durée maximale du traitement est de 3 jours. **Contre-indications** : Hypersensibilité à l'un des constituants. Insuffisance hépato-cellulaire. Glaucome par fermeture de l'angle. Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques. *Formes « adulte »* Enfant de moins de 15 ans. *Forme « enfant »:* Enfant de moins de 6 ans. *FERVEX, granulés en sachets et FERVEX ENFANTS :* Personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase, en raison de la présence de saccharose. *FERVEX SANS SUCRE :* Phénylcétonurie (Présence d'aspartam). **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours (*formes*

« adultes ») ou de 3 jours (*forme « enfant »*), une réévaluation du traitement doit être faite. **Mises en garde**: Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. **Formes « adultes »**: Chez l'adulte de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf. rubrique surdosage). **Forme « enfant »**: **Doses maximales recommandées**: - chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf. rubrique surdosage); - chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf. rubrique surdosage); - chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf. rubrique surdosage). **Précautions d'emploi**: L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier) qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques est à éviter pendant le traitement. Chaque sachet contient 2,4 g de saccharose (*FERVEX ENFANTS*) ou 11,5 g de saccharose (*FERVEX, granulés en sachets*), en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**: **Association déconseillée**: + *Alcool (liées à la présence de phéniramine)*. Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. **Associations à prendre en compte**: + Autres médicaments sédatifs (liées à la présence de phéniramine): dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + Autres médicaments atropiniques (liées à la présence de phéniramine): antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **Grossesse et allaitement**: En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **Effets sur l'appétit à conduire des véhicules et à utiliser des machines**: l'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs. **Effets indésirables**: **Liés à la phéniramine**: Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf. rubrique propriétés pharmacodynamiques): **Effets neurovégétatifs**: - sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement; - effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire; - hypotension

orthostatique ; - troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ; - incoordination motrice, tremblements ; - confusion mentale, hallucinations ; - plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie. *Réactions d'hypersensibilité (rare)* : - érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire ; - œdème, plus rarement œdème de Quincke ; - choc anaphylactique. *Effets hématologiques* : - leucopénie, neutropénie ; - thrombocytopénie ; - anémie hémolytique. Liés au paracétamol : - quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés ; Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. – de très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage** : Lié à la phéniramine : Le surdosage en phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma. Lié au paracétamol : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. *Symptômes* : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. *Conduite d'urgence* : - transfert immédiat en milieu hospitalier ; - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol ; - évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ; - le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure ; - traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : **AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION** ; **Code ATC** : **R05X**. Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve ; une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ; une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **Propriétés pharmacocinétiques** : *Absorption* : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. *Distribution* : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. *Métabolisme* : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaion et la sulfoconjugaion. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaion à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite

toxique est augmentée. Elimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1 heure à 1 h 30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. La vitamine C : l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C : - **3400932705917** : FERVEX, granulés en sachets. Boîte de 8 sachets. **Non remb. Séc. Soc. - Prix libre.** - **3400933359591** : FERVEX SANS SUCRE, granulés pour solution buvable en sachet. Boîte de 8 sachets. **Non remb. Séc. Soc. Prix libre.** - **3400933515799** : FERVEX ENFANTS, granulés en sachets. Boîte de 8 sachets. **Non remb. Séc. Soc. Prix libre.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale et Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - Fax : 0805.405.558. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 08/09/2008 (V2).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

FERVEX ENFANTS, granulés en sachets

FERVEX ENFANTS, granulés en sachets. COMPOSITION : Paracétamol 0,280 g, acide ascorbique 0,100 g, maléate de phéniramine 0,010 g. excipients : saccharose, phosphate de 5'riboflavine (sel de sodium), citrate de magnésium anhydre, aspartam, arôme banane-caramel q.s.p. un sachet. **DONNEES CLINIQUES :**

Indications thérapeutiques : Ce médicament est indiqué dans le traitement au cours des rhumes et rhinopharyngites de l'enfant (à partir de 6 ans) : de l'écoulement nasal clair et des larmoiements, des éternuements, des maux de tête et/ou fièvre.

Posologie et mode d'administration : *Mode d'administration :* Voie orale. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. *Posologie :* Enfant (à partir de 6 ans) - Enfant de 6 à 10 ans : 1 sachet 2 fois par 24 heures.- Enfant de 10 à 12 ans : 1 sachet 3 fois par 24 heures.- Enfant de 12 à 15 ans : 1 sachet 4 fois par 24 heures. *Fréquence d'administration :* Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. *Durée de traitement :* la durée maximale du traitement est de 3 jours.

Contre-indications : Hypersensibilité à l'un des constituants. Insuffisance hépatocellulaire. Risque de glaucome par fermeture de l'angle. Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques. Enfant de moins de 6 ans. En cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam. Personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase, en raison de la présence de saccharose. **Mises en**

garde et précautions particulières d'emploi : En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 3 jours, une réévaluation du traitement doit être faite. *Mises en garde :* Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. *Doses maximales recommandées :* - chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (cf. rubrique surdosage) ; - chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (cf. rubrique surdosage) ; - chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf. rubrique surdosage). *Précautions d'emploi :*

L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier) qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques est à éviter pendant le traitement. Chaque sachet contient 2,4 g de saccharose, en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** *Association déconseillée :* + *Alcool (liées à la présence de phéniramine)*. Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. *Associations à prendre en compte :* + Autres médicaments sédatifs (liées à la présence de phéniramine) :

dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + Autres médicaments atropiniques (liées à la présence de phéniramine) : antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **Grossesse et allaitement** : En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : l'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs. **Effets indésirables** : Liés à la phéniramine : Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf. rubrique propriétés pharmacodynamiques) : *Effets neurovégétatifs* : - sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ; - effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire ; - hypotension orthostatique ; - troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ; - incoordination motrice, tremblements ; - confusion mentale, hallucinations ; - plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie. *Réactions d'hypersensibilité (rare)* : - érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire ; - œdème, plus rarement œdème de Quincke ; - choc anaphylactique. *Effets hématologiques* : - leucopénie, neutropénie ; - thrombocytopénie ; - anémie hémolytique. Liés au paracétamol : - quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés ; Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. – de très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage** : Lié à la phéniramine : Le surdosage en phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma. Lié au paracétamol : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. **Symptômes** : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une

diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'administration. Conduite d'urgence : - transfert immédiat en milieu hospitalier ; - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol ; - évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ; - le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure ; - traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : **AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION** ; **Code ATC** : **R05X**. Fervex enfants agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve ; une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ; une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. Distribution : Le paracétamol se distribue facilement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. Variations physiopathologiques : Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. Le maléate de phéniramine est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1 h à 1 h 30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. La vitamine C : l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : - **3400933515799** : Boîte de 8 sachets. **Non remb. Séc. Soc. Prix libre**. UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale / Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - Fax : 0805.405.558. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 08/09/2008 (V2).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

FERVEX, granulés en sachet

FERVEX, granulés en sachets. COMPOSITION : Paracétamol 0,500 g, acide ascorbique 0,200 g, maléate de phéniramine 0,025 g. Excipients : Gomme arabique, acide citrique, saccharinate de sodium, arôme naturel antillais, saccharose, q.s.p. un sachet. **DONNEES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Ce médicament est indiqué dans le traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux de l'adulte (à partir de 15 ans) : de l'écoulement nasal clair et des larmoiements, des éternuements, des maux de tête et/ou fièvre. **Posologie et mode d'administration** : *Mode d'administration* : Voie orale. Les sachets doivent être pris dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. *Posologie* : Adulte (à partir d'environ 15 ans). 1 sachet 2 à 3 fois par jour. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures. Au cours d'états grippaux, il est préférable de prendre ce médicament dans de l'eau chaude le soir. *Durée de traitement* : la durée maximale du traitement est de 5 jours. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. **Contre-indications** : Hypersensibilité à l'un des constituants. Insuffisance hépatocellulaire. Risque de glaucome par fermeture de l'angle. Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques. Enfant de moins de 15 ans. Personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase, en raison de la présence de saccharose. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** : En cas de fièvre élevée ou persistante, de survenue de signes de surinfection ou de persistance des symptômes au-delà de 5 jours, une réévaluation du traitement doit être faite. *Mises en garde* : Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (cf. rubrique surdosage). *Précautions d'emploi* : L'absorption de boissons alcoolisées ou de sédatifs (barbituriques en particulier) qui potentialisent l'effet sédatif des antihistaminiques est à éviter pendant le traitement. Chaque sachet contient 11,5 g de saccharose, en tenir compte dans la ration journalière en cas de diabète ou de régime pauvre en sucre. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : *Association déconseillée* : + Alcool (liées à la présence de phéniramine). Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. *Associations à prendre en compte* : + Autres médicaments sédatifs (liées à la présence de phéniramine) : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression

centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + Autres médicaments atropiniques (liées à la présence de phéniramine): antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. **Grossesse et allaitement** : En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu ; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire chez la femme enceinte ou qui allaite. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : l'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées, de médicaments contenant de l'alcool ou de médicaments sédatifs. **Effets indésirables** : Liés à la phéniramine : Les caractéristiques pharmacologiques de la molécule sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf. rubrique propriétés pharmacodynamiques) : *Effets neurovégétatifs* : - sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ; - effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire ; - hypotension orthostatique ; - troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ; - incoordination motrice, tremblements ; - confusion mentale, hallucinations ; - plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie. *Réactions d'hypersensibilité (rare)* : - érythèmes, prurit, eczéma, purpura, urticaire ; - œdème, plus rarement œdème de Quincke ; - choc anaphylactique. *Effets hématologiques* : - leucopénie, neutropénie ; - thrombocytopénie ; - anémie hémolytique. Liés au paracétamol : - quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés ; Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. – de très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Surdosage** : Lié à la phéniramine : Le surdosage en phéniramine peut entraîner : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma. Lié au paracétamol : L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. **Symptômes** : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. **Conduite d'urgence** : - transfert immédiat en milieu hospitalier ; - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol ; - évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ; - le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de

l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure ; - traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :**
Propriétés pharmacodynamiques : **AUTRES MEDICAMENTS DU RHUME EN ASSOCIATION ; Code ATC : R05X.** Fervex agit en exerçant 3 actions pharmacologiques : une action antihistaminique qui permet de réduire les rhinorrhées et les larmoiements souvent associés, et qui s'oppose aux phénomènes spasmodiques tels que les éternuements en salve ; une action antalgique antipyrétique permettant une sédation de la fièvre et de la douleur (céphalées, myalgies) ; une compensation en acide ascorbique de l'organisme. **Propriétés pharmacocinétiques :** **Absorption :** L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. **Distribution :** Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. **Métabolisme :** Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. **Elimination :** L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. **Variations physiopathologiques :** **Insuffisant rénal :** en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Sujet âgé :** la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **Le maléate de phéniramine** est bien absorbé au niveau du tube digestif. Sa demi-vie plasmatique est de 1 heure à 1 h 30 environ. Il possède une grande affinité tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale. **La vitamine C :** l'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. - **3400932705917** Boîte de 8 sachets. **Non remb. Séc. Soc. - Prix libre.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale et Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - Fax : 0805.405.558. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 08/09/2008 (V2).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes

MUCOMYST[®] poudre pour solution buvable en sachet acétylcystéine

FORMES ET PRÉSENTATIONS

Poudre pour solution buvable à 200 mg : Sachets, boîte de 18.

COMPOSITION

	<i>p sachet</i>
Acétylcystéine (DCI)	200 mg

Excipients : glycine, citrate de sodium desséché, pulvéscence de mandarine, arôme orange (contient notamment du saccharose), saccharine sodique, bêta-carotène 1 % CWS (bêta-carotène, gomme arabique, saccharose, dextrans, graisses alimentaires, α -tocophérol, acide ascorbique), saccharose.

Teneur en sodium : 55 mg/sachet.

Teneur en saccharose : 1,29 g/sachet.

DONNÉES CLINIQUES

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficulté à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 7 ans.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adultes et enfants de plus de 7 ans :

600 mg/jour, répartis en 3 prises, soit 1 sachet 3 fois par jour (matin, midi et vers 16 heures).

Durée du traitement :

La durée d'utilisation est limitée à 5 jours.

Mode d'administration :

Dissoudre le contenu du sachet dans un demi-verre d'eau.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire, sont à respecter.

L'association d'un mucolytique avec un antitussif et/ou une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Précautions d'emploi :

La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 55 mg de sodium par sachet. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence de données cliniques disponibles, par précaution, on évitera l'administration de ce produit pendant la grossesse.

Allaitement :

Il est possible d'allaiter en cas de traitement par ce médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Mucolytique (R : système respiratoire).

L'acétylcystéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

L'acétylcystéine est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure, après administration orale de 200 à 600 mg.

La biodisponibilité est de l'ordre de 4 à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important.

Elle est métabolisée en plusieurs dérivés oxydés.

Sa demi-vie est de 2 heures. La clairance rénale intervient pour 30 % environ dans la clairance totale.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION

Pas d'exigences particulières.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

AMM

3400934065187 (1983, RCP rév 22.12.2011).

Non remb Séc soc : prix libre.

Titulaire : Bristol-Myers Squibb, 3, rue Joseph-Monier, 92500 Rueil-Malmaison.

Exploitant :

UPSA CONSEIL

3, rue Joseph-Monier. BP 325

92506 Rueil-Malmaison cdx

Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01

Info médic et pharmacovigilance :

Tél France métropolitaine (n° Azur, prix d'un appel local) : 08 10 41 05 00

Tél France outre-mer et étranger : (+33) 01 58 83 84 96

Fax : 01 58 83 66 98

E-mail : infomed@bms.com

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Décembre 2011/V1

Bristol-Myers Squibb SARL utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi « Informatiques et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

MUCOMYST 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

MUCOMYST 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable. COMPOSITION : *Poudre pour suspension buvable* : Acétylcystéine 200,00 mg par cuillère-mesure, 4,80 g par flacon. Après reconstitution, une cuillère-mesure de 5 ml correspond à une dose unitaire de 200 mg d'acétylcystéine. Excipients : Arôme orange, pulvéscence de mandarine, saccharinate de sodium, bêta-carotène 1% CWS, glycine, citrate de sodium desséché, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, éthylmaltol, saccharose. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques. **Posologie et mode d'administration :** *Posologie :* Adultes et enfants de plus de 7 ans : 600 mg par jour, répartis en 3 prises de 200 mg, soit 1 cuillère-mesure (5 ml) de suspension à 200 mg 3 fois par jour. Enfants de 2 à 7 ans : 400 mg par jour, répartis en 2 prises de 200 mg, soit 1 cuillère-mesure (5 ml) de suspension à 200 mg 2 fois par jour. **Contre-indications :** - Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants (notamment au parahydroxybenzoate de méthyle et autres sels de parahydroxybenzoates). - Nourrisson (moins de 2 ans) (voir rubrique « Mise en garde et précautions particulières d'emploi »). **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :** *Mises en garde :* Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter. L'association de mucomodificateurs bronchiques avec des antitussifs et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle. Les mucolytiques peuvent induire un surencombrement bronchique chez le nourrisson. En effet, ses capacités de drainage du mucus bronchique sont limitées, en raison des particularités physiologiques de son arbre respiratoire. Ils ne doivent donc pas être utilisés chez le nourrisson (voir rubriques « Contre-indications » et « Effets indésirables »). Le traitement devra être réévalué en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ou de la pathologie. Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. *Précautions d'emploi :* La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux. Ce médicament contient 1,76 g de saccharose par cuillère-mesure dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 56,6 mg de sodium par cuillère-mesure. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). **Grossesse et allaitement :** *Grossesse :* Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence de données cliniques disponibles, par précaution, on évitera l'administration de ce produit pendant la grossesse. *Allaitement :* En cas d'allaitement, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée. **Effets indésirables :** Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées). Il est alors conseillé de réduire la dose. Risque de surencombrement bronchique notamment chez le nourrisson et chez certains patients incapables d'expectoration efficace (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »). Réactions cutanées allergiques telles que prurit, éruption érythémateuse, urticaire et angioedème. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** MUCOLYTIQUE (R : système respiratoire). L'acétylcystéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration. **Propriétés pharmacocinétiques :** L'acétylcystéine est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure, après administration orale de 200 à 600 mg. La

biodisponibilité est de l'ordre de 4 à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important. Elle est métabolisée en plusieurs dérivés oxydés. Sa demi-vie est de 2 heures. La clairance rénale intervient pour 30 % environ dans la clairance totale. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** **Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : Ne pas conserver plus de 12 jours la préparation reconstituée. **DONNEES ADMINISTRATIVES :** **3400932688555** : poudre pour suspension buvable 200 mg/5 ml : flacon correspondant à 120 ml de suspension reconstituée (soit 24 cuillères-mesure de 5 ml). **Prix libre.** **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Médicalement non soumis à prescription médicale. Non Remboursé par la Sécurité Sociale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BRISTOL MYERS SQUIBB 3, RUE JOSEPH MONIER 92500 RUEIL-MALMAISON. **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** UPSA CONSEIL 3, RUE JOSEPH MONIER 92500 RUEIL-MALMAISON - Information médicale et pharmacovigilance :Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Avril 2010 (V2)

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatisés, susceptibles de comporter des informations à caractère personnel concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions articles 34 et suivants de la Loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

CITRATE DE BETAÏNE CITRON UPSA 2 g SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré à la saccharine sodique

CITRATE DE BETAÏNE CITRON UPSA 2g SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré à la saccharine sodique. COMPOSITION : Citrate de bétaine 2 g. Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, mannitol, arôme citron en poudre, benzoate de sodium, saccharine sodique, macrogol 6000. q.s.p. un comprimé effervescent. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** **Troubles dyspeptiques (lenteurs à la digestion, ballonnements).** **Posologie et mode d'administration :** RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 15 ANS. 1 à 3 comprimés par jour. Dissoudre les comprimés dans un demi-verre d'eau. Prendre les comprimés avant ou après les repas. La durée du traitement est limitée à 7 jours. **Contre indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 450 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Le caractère alcalin de la préparation justifie une modération de l'emploi pour éviter un phénomène de rebond sécrétoire. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. **Grossesse et allaitement :** A éviter durant la grossesse et l'allaitement, faute de données cliniques et expérimentales exploitables. **Effets indésirables :** Des réactions allergiques (urticaire, angioedème et éruption cutanée) ont été rapportées. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** MEDICAMENTS DE LA DIGESTION .La bétaine intervient dans la synthèse des phospholipides et a une action sur la motricité gastrique. Chez l'animal, un effet protecteur sur les stéatoses expérimentales a été observé. Le bicarbonate de sodium est un sel alcalin. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** **Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** Conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** 20 comprimés en tube (Polypropylène) **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. - **DONNEES ADMINISTRATIVES :** CIP 3400934965852: 20 comprimés en tube (polypropylène / PE). **Non remb. Séc. Soc. - Prix libre.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information médicale et pharmacovigilance:Tél.: France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE :** Mars 2011 (V2).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

CITRATE DE BÉTAÏNE UPSA 2 g MENTHE SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré à la saccharine sodique

CITRATE DE BÉTAÏNE UPSA 2 g MENTHE SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré à la saccharine sodique. **COMPOSITION :** Citrate de bétaine 2 g. Excipients : Bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, mannitol, benzoate de sodium, saccharine sodique, macrogol 6000, arôme menthe.q.s.p. un comprimé effervescent. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** **Troubles dyspeptiques (lenteurs à la digestion, ballonnements).** **Posologie et mode d'administration :** RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 15 ANS.1 à 3 comprimés par jour. Dissoudre les comprimés dans un demi-verre d'eau. Prendre les comprimés avant ou après les repas. La durée du traitement est limitée à 7 jours. **Contre indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 450 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Le caractère alcalin de la préparation justifie une modération de l'emploi pour éviter un phénomène de rebond sécrétoire. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. **Grossesse et allaitement :** A éviter durant la grossesse et l'allaitement, faute de données cliniques et expérimentales exploitables. **Effets indésirables :** Des réactions allergiques (urticaire, angioedème et éruption cutanée) ont été rapportées. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** MEDICAMENTS DE LA DIGESTION .La bétaine intervient dans la synthèse des phospholipides et a une action sur la motricité gastrique. Chez l'animal, un effet protecteur sur les stéatoses expérimentales a été observé. Le bicarbonate de sodium est un sel alcalin. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** **Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** Conserver le tube soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** 10 comprimés en tube (Polypropylène) fermé par un bouchon (PEDB) contenant un dessicant (gel de silice). Boîte de 2 tubes. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. - **DONNEES ADMINISTRATIVES :** CIP **34009 499 740 9 2** : 20 comprimés en tubes (polypropylène). **Non remb. Séc. Soc. - Prix libre.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information médicale et pharmacovigilance :Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com.**DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE :** Décembre 2011 (V1).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

POLYSILANE UPSA, gel oral en sachet-dose POLYSILANE UPSA, gel oral en tube

POLYSILANE UPSA, gel oral en sachet-dose / POLYSILANE UPSA, gel oral en tube.
COMPOSITION : Diméticone 2,25 g (sachet-dose), 15 g (tube). Excipients : arôme artificiel framboise, azorubine, rouge cochenille A, gomme guar, palmitate de saccharose, parahydroxybenzoate de propyle sodé, acide sorbique, sorbitol, saccharose, eau purifiée q.s.p. un sachet-dose / 100 g en tube. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Traitement symptomatique des gastralgies. Traitement d'appoint du météorisme intestinal. **Posologie et mode d'administration :** Un sachet / une cuillerée à soupe avant chacun des 3 principaux repas et, si besoin, au moment des douleurs sans dépasser 6 prises par jour. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, notamment au parahydroxybenzoate de propyle, à l'azorubine et au rouge cochenille. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et de galactose, ou un déficit en sucrase-isomaltase. Ce médicament contient 3,5 g de saccharose par sachet ou par cuillère à soupe : en tenir compte dans la ration journalière. Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré. Ce médicament contient des agents colorants azoïques (rouge cochenille [4R] et azorubine [E 122]) et peut provoquer des réactions allergiques. Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. **Grossesse et allaitement :** Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la diméticone est insuffisant pour exclure tout risque. La diméticone n'étant pas absorbée, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si nécessaire. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé. **Effets indésirables :** Risque de réactions allergiques, notamment en raison de la présence d'azorubine et de rouge cochenille A. **Sachet :** Possibilité de troubles digestifs et de diarrhées. Risque d'eczéma de contact. Exceptionnellement : réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** Antiflatulent. La diméticone, substance physiologiquement inerte, n'a pas d'activité pharmacologique et agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence. **Propriétés pharmacocinétiques :** La diméticone n'est pas résorbée par la muqueuse gastro-intestinale. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** **Durée de conservation :** 3 ans. **Tube :** Après première ouverture du tube : 1 an – 3400933657598: 15 g en sachet-dose (papier-polyéthylène-aluminium), boîte de 12 – 3400934830167 : 170 g en tube (aluminium). **Non remb. Séc. Soc. Prix libre.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Reuil-Malmaison cedex - Information médicale et pharmacovigilance : Tél. : France métropolitaine 0810 410 500 (N° Azur) / France Outre-mer et Etranger (+33) 1 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Avril 2011 (V2).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes

VITAMINE C UPSA 500 mg, comprimé à croquer

VITAMINE C UPSA 500 mg, comprimé à croquer. COMPOSITION : Acide ascorbique 250 mg, ascorbate de sodium 285 mg (quantité correspondant en acide ascorbique 250 mg). Excipients : mannitol, phosphate de riboflavine (sel de sodium), aspartam, talc, stéarate de magnésium, arôme orange q.s.p. un comprimé à croquer.

DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Etats de fatigue passagers de l'adulte. **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. Posologie : Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans. 1 à 2 comprimés à croquer par jour. Durée de traitement : Le traitement sera limité à 1 mois. **Contre-Indications :** - Hypersensibilité à l'un des constituants. - Lithiases rénales oxalo-calciques (calculs des voies urinaires) pour des doses supérieures à 1 g/jour. - En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :** Précautions d'emploi : En cas de persistance des troubles au-delà de 1 mois de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : - Déféroxamine : avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C). En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association. **Grossesse et allaitement :** Grossesse : Il n'y a pas d'étude de tératogénèse disponible chez l'animal. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique de la vitamine C. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Allaitement : en l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** Les doses élevées (supérieures à 1 g) favorisent chez certains sujets l'apparition de troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée) ou urinaires (précipitation de calculs d'urate, de cystine et/ou d'oxalate), et peuvent provoquer une hémolyse chez les sujets déficients en G6PD. **Surdosage :** Consommé à fortes doses (plus de 2 g/jour), l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigelette à la glucose-oxydase).

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : ACIDE ASCORBIQUE (Vit C), non associée. Code ATC : A11GA01. La vitamine C est une vitamine hydrosoluble. **Propriétés pharmacocinétiques :** L'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** - **3400932927180** : 30 comprimés en tube (polypropylène) - Boîte de 2 tubes de 15. **Prix libre. Non remb. Séc. soc.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex -

Information Médicale / Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - fax :
01.58.83.66.98. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 26/09/08 (V1).**

Mentions légales complètes

VITAMINE C UPSA 500 mg fruit exotique, comprimé à croquer

VITAMINE C UPSA 500 mg fruit exotique, comprimé à croquer. COMPOSITION : Acide ascorbique 250 mg, ascorbate de sodium 285 mg (quantité correspondante en acide ascorbique 250 mg) pour un comprimé. Excipients : Mannitol, phosphate sodique de riboflavine, aspartam, talc, stéarate de magnésium, arôme fruit de la passion. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Etats de fatigue passagers de l'adulte. **Posologie et mode d'administration :** Mode d'administration : Voie orale. Posologie : Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans. 1 à 2 comprimés à croquer par jour. Durée de traitement : Le traitement sera limité à 1 mois. **Contre-Indications :** - Hypersensibilité à l'un des constituants. – Lithiases rénales oxalo-calciques (calculs des voies urinaires) pour des doses supérieures à 1 g/jour. - En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** Précautions d'emploi : En cas de persistance des troubles au-delà de 1 mois de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : - Déféroxamine : avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C). En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association. **Grossesse et allaitement :** Grossesse : Il n'y a pas d'étude de tératogénèse disponible chez l'animal. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique de la vitamine C. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Allaitement : en l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** Les doses élevées (supérieures à 1 g) favorisent chez certains sujets l'apparition de troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée) ou urinaires (précipitation de calculs d'urate, de cystine et/ou d'oxalate), et peuvent provoquer une hémolyse chez les sujets déficients en G6PD. **Surdosage :** Consommé à fortes doses (plus de 2 g/jour), l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigelette à la glucose-oxydase). **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** ACIDE ASCORBIQUE (Vit C), non associée. Code ATC : A11GA01. La vitamine C est une vitamine hydrosoluble. **Propriétés pharmacocinétiques :** L'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** - **3400935668486** : 30 comprimés en tube (polypropylène)

avec bouchon (PE) avec déshydratant (gel de silice) - Boîte de 2 tubes de 15. **Prix libre. Non remb. Séc. soc.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale / Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - fax : 01.58.83.66.98. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 26/09/08 (V1).**

Mentions légales complètes

VITAMINE C UPSA EFFERVESCENTE 1000 mg, comprimé effervescent

VITAMINE C UPSA EFFERVESCENTE 1000 mg, comprimé effervescent.
COMPOSITION : Acide ascorbique : 1 g. Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, saccharose, saccharine sodique, macrogol 6000, benzoate de sodium, arôme orange, jaune orangé S q.s.p. un comprimé effervescent. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Etats de fatigue passagers de l'adulte. **Posologie et mode d'administration :** *Mode d'administration :* voie orale. Dissoudre le comprimé dans un demi-verre d'eau. *Posologie :* Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans. 1 comprimé effervescent par jour. *Durée de traitement :* Le traitement sera limité à 1 mois. **Contre-indications :** Hypersensibilité à l'un des constituants. Lithiases rénales oxalo-calciques (calculs des voies urinaires) pour des doses supérieures à 1 g/jour. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :** *Précautions d'emploi :* En cas de persistance des troubles au-delà de 1 mois de traitement ou d'aggravation des troubles, une recherche étiologique doit être effectuée et la conduite à tenir réévaluée. En raison d'un effet légèrement stimulant, il est préférable de ne pas prendre ce produit en fin de journée. Ce médicament contient 283 mg de sodium par dose : A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110 jaune orangé) et peut provoquer des réactions allergiques. Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** *Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :* - Déféroxamine : avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalie de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C). En cas d'hémochromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association. **Grossesse et allaitement :** *Grossesse :* Il n'y a pas d'étude de tératogénèse disponible chez l'animal. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique de la vitamine C. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. *Allaitement :* en l'absence de données sur le passage de la vitamine C dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** Les doses élevées (supérieures à 1 g) favorisent chez certains sujets l'apparition de troubles digestifs (brûlures gastriques, diarrhée) ou urinaires (précipitation de calculs d'urate, de cystine et/ou d'oxalate), et peuvent provoquer une hémolyse chez les sujets déficients en G6PD. **Surdosage :** Consommé à fortes doses (plus de 2 g/jour), l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : dosages de la créatinine et du glucose sanguins et urinaires (contrôle du diabète par tigelette à la glucose-oxydase). **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** ACIDE ASCORBIQUE (Vit C), non associée. Code ATC : A11GA01. La vitamine C est une vitamine hydrosoluble. La carence en vitamine C provoque le scorbut qui se manifeste chez l'adulte par une gingivite accompagnée d'hémorragies à localisations

diverses. La vitamine C intervient également dans diverses réactions d'oxydo-réduction cellulaire. **Propriétés pharmacocinétiques** : L'absorption digestive est bonne. En cas d'apports supérieurs aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : 3400932429103** : 20 comprimés effervescents en tube (polypropylène) avec déshydratant (gel de silice ou tamis moléculaire) – boîte de 2 tubes de 10 comprimés - **Non remb. Séc. soc. Prix libre.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale / Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - fax : 01.58.83.66.98. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 26/09/08 (V1).**

Mentions légales complètes

DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable

DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable. COMPOSITION : *Comprimé pelliculé sécable* : Succinate de doxylamine 15 mg. Excipients : lactose, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, suspension de colorant, macrogol 6000, q.s.p. un comprimé pelliculé sécable. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques** : **Insomnie occasionnelle chez l'adulte.** **Posologie et mode d'administration** : Réservé à l'adulte. **Posologie** : la posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg par jour (soit ½ à 1 comprimé par jour). Elle peut être portée à 30 mg par jour (soit 2 comprimés par jour) si nécessaire. **Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique** : il est recommandé de diminuer la posologie. **Mode d'administration** : Voie orale. Une seule prise par jour le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher. **Durée de traitement** : La durée du traitement est de 2 à 5 jours. Si l'insomnie persiste plus de 5 jours, le traitement doit être réévalué. **Contre-indications** : - Hypersensibilité connue aux antihistaminiques ; Antécédents personnels ou familiaux de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen ; - Troubles uréthroprostatiques à risque de rétention urinaire ; enfant de moins de 15 ans. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** : **Mises en garde** : L'insomnie peut avoir des causes variées ne nécessitant pas obligatoirement la prise d'un médicament. - En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. – Le succinate de doxylamine, comme tout hypnotique ou sédatif, est susceptible d'aggraver un syndrome d'apnées du sommeil préexistant (augmentation du nombre et de la durée des apnées). **Risque d'accumulation** : Comme tous les médicaments, le succinate de doxylamine persiste dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf. § propriétés pharmacocinétiques). Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament. Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf. § Posologie et mode d'administration). **Sujet âgé** : Les antihistaminiques H1 doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou de sensations vertigineuses qui peuvent favoriser les chutes (par exemple en cas de lever nocturne), avec des conséquences souvent graves dans cette population. **Précautions d'emploi** : Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique. On observe une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance plasmatique. Il est recommandé de diminuer la posologie. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Association déconseillée** : + **Alcool**. Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. **Associations à prendre en compte** : + **Atropine et autres substances atropiniques**. Antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche... + **Autres dépresseurs du système nerveux**

central: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, autres : baclofène, pizotifène, thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. **Grossesse et allaitement** : Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de la doxylamine est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En cas de traitement en fin de grossesse, tenir compte des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule pour la surveillance du nouveau-né. **Allaitement** : Le passage de la doxylamine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement. **Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence diurne. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. § interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. **Effets indésirables** : - Effets anticholinergiques : constipation, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, palpitations cardiaques. - Somnolence diurne qui nécessite une réduction de la posologie. **Surdosage** : Les premières manifestations de l'intoxication aiguë sont une somnolence et des signes de la série anticholinergique : agitation, mydriase, paralysie de l'accommodation, sécheresse de la bouche, rougeur de la face et du cou, hyperthermie et tachycardie sinusale. Délire, hallucinations et mouvements athétosiques sont plus souvent observés chez les enfants ; ils annoncent parfois la survenue de convulsions qui sont des complications rares d'intoxications massives. Même en l'absence de convulsions, l'intoxication aiguë par la doxylamine est parfois responsable d'une rhabdomyolyse qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. Cette atteinte musculaire n'est pas exceptionnelle, ce qui justifie son dépistage systématique par la mesure de l'activité de la créatine phosphokinase (CPK). Le traitement est symptomatique. Lorsque la prise en charge est précoce, l'administration de charbon activé (50 g chez l'adulte, 1g/kg chez l'enfant) est souhaitable. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE. Code ATC : R06AA09. Le succinate de doxylamine est un antihistaminique H1 de la classe des éthanolamines possédant un effet sédatif et un effet atropinique. Il a été démontré qu'il réduit le délai d'endormissement et améliore la durée et la qualité du sommeil. **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : La concentration maximale (Cmax) dans le sang est obtenue en moyenne 2 heures (Tmax) après la prise du succinate de doxylamine. **Métabolisme et élimination** : La demi-vie d'élimination plasmatique (T_{1/2}) est en moyenne de 10 heures. Le succinate de doxylamine est partiellement métabolisé dans le foie par déméthylation et N-acétylation. Les différents métabolites issus de la dégradation de la molécule sont quantitativement peu importants puisque 60 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de doxylamine inchangée. **3400936751934** : 10 comprimés pelliculés sécables en tube. **Prix libre - Non remb. Séc. Soc.** UPSA Conseil 3, rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale / Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - fax : 0805.405.558. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 26/10/2009 (V1).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

Mentions légales complètes

DONORMYL 15 mg, comprimé effervescent sécable

DONORMYL 15 mg, comprimé effervescent sécable. COMPOSITION : Succinate de doxylamine 15 mg. Excipients : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, hydrogénophosphate de sodium anhydre, sulfate de sodium anhydre, benzoate de sodium, macrogol 6000 q.s.p. un comprimé effervescent sécable. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Insomnie occasionnelle chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration :** Réservé à l'adulte. *Posologie :* la posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg par jour (soit ½ à 1 comprimé par jour). Elle peut être portée à 30 mg par jour (soit 2 comprimés par jour) si nécessaire. Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie. *Mode d'administration :* Voie orale. Une seule prise par jour le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher. Dissoudre le comprimé dans un verre d'eau. *Durée de traitement :* La durée du traitement est de 2 à 5 jours. Si l'insomnie persiste plus de 5 jours, le traitement doit être réévalué. **Contre-indications :** - Hypersensibilité connue aux antihistaminiques ; Antécédents personnels ou familiaux de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen ; - Troubles urétroprostatiques à risque de rétention urinaire ; enfant de moins de 15 ans. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** *Mises en garde :* L'insomnie peut avoir des causes variées ne nécessitant pas obligatoirement la prise d'un médicament. Ce médicament contient 484 mg de sodium par comprimé. En tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sodium. Le succinate de doxylamine, comme tout hypnotique ou sédatif, est susceptible d'aggraver un syndrome d'apnées du sommeil préexistant (augmentation du nombre et de la durée des apnées). *Risque d'accumulation :* Comme tous les médicaments, le succinate de doxylamine persiste dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf. § propriétés pharmacocinétiques). Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament. Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf. § Posologie et mode d'administration). *Sujet âgé :* Les antihistaminiques H1 doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou de sensations vertigineuses qui peuvent favoriser les chutes (par exemple en cas de lever nocturne), avec des conséquences souvent graves dans cette population. *Précautions d'emploi :* Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique. On observe une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance plasmatique. Il est recommandé de diminuer la posologie. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** *Association déconseillée :* + *Alcool.* Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. *Associations à prendre en compte :* + *Atropine et autres substances atropiniques.* Antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques. Addition des effets

indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche... + *Autres dépresseurs du système nerveux central* : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, autres : baclofène, pizotifène, thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.. **Grossesse et allaitement** : Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de la doxylamine est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En cas de traitement en fin de grossesse, tenir compte des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule pour la surveillance du nouveau-né. **Allaitement** : Le passage de la doxylamine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement. **Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence diurne. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. § interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. **Effets indésirables** : - Effets anticholinergiques : constipation, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, palpitations cardiaques. - Somnolence diurne qui nécessite une réduction de la posologie. **Surdosage** : Les premières manifestations de l'intoxication aiguë sont une somnolence et des signes de la série anticholinergique : agitation, mydriase, paralysie de l'accommodation, sécheresse de la bouche, rougeur de la face et du cou, hyperthermie et tachycardie sinusale. Délire, hallucinations et mouvements athétosiques sont plus souvent observés chez les enfants ; ils annoncent parfois la survenue de convulsions qui sont des complications rares d'intoxications massives. Même en l'absence de convulsions, l'intoxication aiguë par la doxylamine est parfois responsable d'une rhabdomyolyse qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. Cette atteinte musculaire n'est pas exceptionnelle, ce qui justifie son dépistage systématique par la mesure de l'activité de la créatine phosphokinase (CPK). Le traitement est symptomatique. Lorsque la prise en charge est précoce, l'administration de charbon activé (50 g chez l'adulte, 1g/kg chez l'enfant) est souhaitable. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE. Code ATC : R06AA09. Le succinate de doxylamine est un antihistaminique H1 de la classe des éthanolamines possédant un effet sédatif et un effet atropinique. Il a été démontré qu'il réduit le délai d'endormissement et améliore la durée et la qualité du sommeil. **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : La concentration maximale (Cmax) dans le sang est obtenue en moyenne 1 heure (Tmax) après la prise du succinate de doxylamine. **Métabolisme et élimination** : La demi-vie d'élimination plasmatique (T 1/2) est en moyenne de 10 heures. Le succinate de doxylamine est partiellement métabolisé dans le foie par déméthylation et N-acétylation. Les différents métabolites issus de la dégradation de la molécule sont quantitativement peu importants puisque 60 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de doxylamine inchangée. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.- **3400936752016** : 10 comprimés effervescents sécables en tube. **Prix libre - Non remb. Séc. Soc.** - UPSA Conseil 3,

rue Joseph Monier BP 325 92506 Rueil-Malmaison cedex - Information Médicale /
Pharmacovigilance : Tél (n° Azur) 0810 410 500 - fax : 0805.405.558 - . **DATE DE
MISE A JOUR DU TEXTE** : 17/01/2006 (V3).

Bristol-Myers Squibb utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatiques et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004, chaque membre des professions de santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.

En application de la Charte de visite médicale, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Bristol-Myers Squibb.