RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 07/04/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTRON, comprimé effervescent

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour un comprimé effervescent.

Excipient à effet notoire : 472 mg de sodium par comprimé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans).
Les prises systématiques permettent d'éviter les pics de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.
Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant plus de 3 à 5 jours sans avis médical.
Il est recommandé d'éviter la prise de ce médicament en fin de journée en raison de la présence de caféine.

- Adulte :

À titre indicatif : 1 comprimé à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures. En cas de douleur plus intense, 2 comprimés par prise.
Ne pas dépasser la dose de 7 comprimés par jour.
La posologie quotidienne maximum en aspirine et en paracétamol est de 3 g.

- Sujet âgé :

À titre indicatif : 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout, de 4 heures.
En cas de douleur plus intense, 2 comprimés par prise.
Ne pas dépasser la dose de 5 comprimés par jour.
La posologie quotidienne maximum en aspirine et en paracétamol est de 2 g.

Mode d'administration

VOIE ORALE
Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité aux salicylés et aux substances d'activité proche : notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, à la caféine, au paracétamol, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

- en raison de la présence **d'aspirine**:

  - ulcère gastroduodénal en évolution,
  - toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
  - risque hémorragique,
  - insuffisance cardiaque sévère,
  - insuffisance rénale sévère,
  - insuffisance hépatique sévère,
  - antécédents d'asthme induit par l'administration d'aspirine ou toute substance ayant une action similaire, notamment avec les AINS,
  - grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) pour des doses d'aspirine supérieures à 100 mg par jour (voir rubrique 4.6)
  - association (voir rubrique 4.5):
    - avec le méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 20 mg par semaine,
    - avec les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g/j) et en cas d'antécédent d'ulcère duodénal;

- en raison de la présence **de paracétamol** :

  - insuffisance hépatocellulaire sévère ;

- en raison de la présence **de caféine** :

  - enfants de moins de 15 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
ACTRON, comprimé effervescent expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
ACTRON, comprimé effervescent expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
ACTRON, comprimé effervescent est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), ACTRON, comprimé effervescent ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde spéciales

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

En cas de d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

Précautions d'emploi

Liées à la présence d'aspirine :

Dans certains cas de forme sévère de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses ou une anémie hémolytique. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical. Les facteurs qui pourraient augmenter ce risque sont : un dosage élevé, la fièvre, une infection sévère par exemple.

L'aspirine doit être utilisée avec précaution en cas :

- d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie digestive,

- d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique ou en cas de circulation cardiovasculaire altérée (maladie vasculaire rénale, insuffisance cardiaque congestive, déplétion plasmatique, intervention chirurgicale majeure, sepsis ou évènement hémorragique majeur) car l'aspirine pourrait aggraver le risque d'insuffisance rénale.

- D'asthme : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à l'allergie aux anti-inflammatoire non stéroïdiens ou à l'aspirine. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

- De rares cas d'ischémie myocardique aiguë avec ou sans infarctus du myocarde ont été rapportés dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité (syndrome de Kounis), chez des patients traités par l'acide acétylsalicylique. En cas de syndrome de Kounis confirmé, dû à l'acide acétylsalicylique, ACTRON, comprimé effervescent doit être arrêté immédiatement.

- de métrorragies ou de ménorragies,

- 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. 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). Par conséquent, l'aspirine est déconseillée en cas de goutte.

- Chez les enfants ou adolescents en cas d'infection virale, avec ou sans fièvre, sans consultation préalable d'un médecin afin d'écarter le risque de syndrôme de Reye

- d'utilisation d'un stérilet (voir rubrique 4.5).

<u>Liées à la présence de paracétamol</u> :

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

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

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

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

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

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

L'excrétion du paracétamol et de ses métabolites s'effectue essentiellement dans les urines. Les patients souffrant de pathologies rénales doivent consulter un médecin avant de prendre du paracétamol, dans la mesure où un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 mL/min), le médecin devra évaluer de façon critique le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du paracétamol. Les prises doivent être espacées d'au moins 8 heures. Un ajustement posologique et une surveillance continue

doivent être réalisés.

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

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

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

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

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

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

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

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et un sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, l'alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

Liées à la présence de caféine :

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

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

La caféine est déconseillée en cas d'hyperthyroïdie.

En raison de la présence de caféine, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas :

- de trouble du rythme cardiaque et/ou de pathologie cardiovasculaire sévère
- d'hypertension artérielle sévère et/ou non contrôlée

Liés aux excipients :

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

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel, l'époprosténol, l'éptifibatide, l'iloprost, l'iloprost trométamol, la ticlopidine et le tirofiban.

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

Liées à la présence d'aspirine :

+ Anticoagulants oraux

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Pour des doses antiinflammatoires d'acide acétylsalicylique ((? 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/jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duoénal: majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastro-duodénal.

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

Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour)

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

Associations déconseillées

Liées à la présence d'aspirine :

+ Acétazolamide

Majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.

+ Anagrélide

Majoration des évènements hémorragiques.

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

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

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

+ Anticoagulants oraux

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (>=500 mg par prise et/ou <3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

+ AINS

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

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 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)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus)

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Défibrotide

Risque hémorragique accru.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour).

Majoration du risque hémorragique

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

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 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/jour) : Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les l'acide acétylsalicylique).

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un antalgique ou antipyrétique.

+ Nicorandil

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

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

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

+ Ticagrelor (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes **coronariens aigus)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Ticlopidine

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

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Avec les inhibiteurs d'intégrase (raltégravir, bictégravir, dolutégravir)

Diminution de l'absorption de ces substances.

+ Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)

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

Utiliser un autre analgésique.

Liées à la présence de caféine :

+ Enoxacine

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Liées à la présence d'aspirine :

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'aspirine (doses ? 500 mg par prise et/ou < à 3 g par jour) :

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), 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 et régulièrement pendant l'association.

+ 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.

+ Cobimétinib

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique.

+ GlucoCorticoïdes (voie générale)

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

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

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

Pour l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (>= 1 g par prise et/ou >= 3 g par jour) et antalgiques ou antipyrétiques (>=500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, avec une fonction rénale altérée), 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 et régulièrement pendant l'association.

+ Interféron alfa

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

Utiliser de préférence un analgésique antipyrétique non salicylé.

+ Ibrutinib

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour)

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

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

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

+ 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 l'acide acétylsalicylique).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale normale

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires) soit ? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour)..

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Pentoxifylline

Augmentation du risque hémorragique.

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

+ Ticagrelor (dans les indications validées pour cette association dans les syndrômes coronariens aigus.)

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants et charbon

Diminution de l'absorption de l'acide acétylsalicylique.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques gastro-intestinaux ou antiacides à distance (plus de 2 heures, si possible) de l'acide acétylsalicylique.

+ Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus)

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

+ Digoxine

La concentration plasmatique de digoxine est augmentée liée à la baisse de l'excrétion rénale

+ acide valproïque

Augmentation de la toxicité de l'acide valproïque lié au déplacement des protéines de leur site de liaison

+alcool :

Augmentation des dommages sur la muqueuse gastro-inestinale et prolongement du temps de saignement du aux effets additifs de l'aspirine et de l'alcool

Liées à la présence de paracétamol :

+ Antivitamines K

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

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Liées à la présence de caféine :

+ Dipyridamole

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

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

+Stiripentol

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

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de caféine.

Associations à prendre en compte

Liées à la présence d'aspirine :

+ 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 gastro-duodénal.

+ AINS

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif

Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)

+ Déférasirox

Avec l'acide acétylsalicylique à 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).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif

+ Dispositif intra-utérin

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

+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 gastro-duodénale par l'acide acétylsalicylique.

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

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

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)

Augmentation du risque hémorragique.

+ Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques

Augmentation du risque hémorragique.

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique,

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

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

Liée à la présence de caféine :

+ Ciprofloxacine, norfloxacine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par diminution de son métabolisme hépatique.

+ Lithium

En cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine, risque d'augmentation de la lithémie.

+ Mexilétine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par inhibition de son métabolisme hépatique par la méxilétine.

Autres effets de la caféine :

La caféine antagonise les effets sédatifs de nombreuses substances telles que les barbituriques, les antihistaminiques etc.

La caféine agit en synergie avec les effets tachycardiques, par exemple, des sympathomimétiques, thyroxine, etc.

Dans le cas de substances ayant un large spectre d'action (par exemple les benzodiazépines), les interactions peuvent varier individuellement et peuvent être imprévisibles.

Le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est connu pour être la principale enzyme impliquée dans le métabolisme de la caféine. Par conséquent, la caféine a le potentiel d'interagir avec des médicaments qui sont des substrats du CYP1A2.

La caféine réduit l'excrétion de la théophylline et augmente le potentiel de dépendance des substances de type éphédrine.

Les contraceptifs oraux, la cimétidine et le disulfiram ralentissent la dégradation de la caféine dans le foie ; les barbituriques et le tabagisme l'accélèrent.

L'utilisation simultanée d'inhibiteurs de la gyrase de type acide quinolonecarboxylique peut retarder l'élimination de la caféine et de son métabolite la paraxanthine.

Autres interactions liées à la présence de paracétamol :

Les médicaments conduisant à un retard de la vidange gastrique peuvent conduire à une absorption plus lente du paracétamol et de ce fait à un délai d'action retardé.

Les médicaments conduisant à une accélération de la vidange gastrique (par exemple métoclopramide), peuvent conduire à une absorption plus rapide du paracétamol et de ce fait à un délai d'action plus rapide.

L'utilisation concomitante de médicaments qui provoquent une induction des enzymes hépatiques, par exemple certains médicaments hypnotiques et antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine etc.) ou la rifampicine peuvent conduire à des lésions hépatiques, même à des doses de paracétamol qui seraient par ailleurs sans risque. En cas de consommation excessive d'alcool, la prise de paracétamol, même à des doses thérapeutiques, peut conduire à des lésions hépatiques.

Les effets des médicaments suivants sont intensifiés : l'association avec le chloramphénicol peut prolonger sa demi-vie et ainsi potentiellement augmenter sa toxicité.

Le tropisétron et le granisétron, des antagonistes aux récepteurs 5HT-3 à la sérotonine, peuvent totalement inhiber l'effet analgésique du paracétamol en raison d'une interaction pharmacodynamique.

L'utilisation concomitante de paracétamol et d'AZT (zidovudine) augmente la tendance vers une réduction de la numération sanguine en globules blancs (neutropénie). Aussi le paracétamol ne doit pas être pris en association avec l'AZT, sauf sur avis médical.

Des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en même temps que la flucloxacilline, car une prise concomitante a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

Il est préférable d'éviter la prise concomitante d'un autre analgésique avec Actron, comprimé effervescent.
L'incidence des effets secondaires est généralement additive.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

Lié à la présence de paracétamol :

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité foetale/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible et, par mesure de précaution, après consultation médicale

Grossesse

Faibles doses, inférieures ou égales à 100 mg par jour :

Les études cliniques montrent que des doses allant jusqu'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 :

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de **ACTRON, comprimé effervescent**, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.

Sauf nécessité absolue, **ACTRON, comprimé effervescent ne doit pas être prescrit** chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.

En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.

En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par ACTRON, comprimé effervescent doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque **d'atteinte fonctionnelle rénale** :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale) : un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.
- A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- 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.

Allaitement

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

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine, en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

Certains patients utilisant du paracétamol peuvent présenter des vertiges ou une somnolence. Les patients doivent être prudents s'ils pratiquent des activités qui nécessitent de la vigilance.

4.8. Effets indésirables

Liés à l'aspirine :

Effets sur le système nerveux central :

- bourdonnements d'oreille,

- sensation de baisse de l'acuité auditive

- céphalées, sensations vertigineuses qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets gastro-intestinaux :

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

- Sténose intestinale en diaphragme (fréquence inconnue) surtout en cas de traitement au long cours.

- Troubles du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur tels que symptômes communs de dyspepsie, douleurs gastro-intestinales et abdominales, rarement inflammation gastro-intestinale,

Effets hématologiques :

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

Réaction d'hypersensibilité :

- ces réactions peuvent toucher la peau, le système respiratoire, le tractus gastro intestinal, le système cardiaque et se manifester par des symptômes tels que des rash, des œdèmes de QUINCKE, de l'urticaire, de l'asthme, réactions cutanée, une rhinite, congestion nasale, une détresse cardio respiratoire et très rarement un choc anaphylactique

Effets cardiaques :

- Syndrome de Kounis (ischémie myocardique aiguë avec ou sans infarctus du myocarde dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité,) avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Autres :

- Syndrome de Reye chez l'enfant (voir rubrique 4.4)

- Des atteintes hépatiques avec une augmentation des transaminases ont rarement été reportées.

- Insuffisance rénale et des lésions rénales aigues ont été reportées.

- Des cas d'hémolyse et d'anémie hémolytique chez des patients atteints de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ont été reportés.

Liés au paracétamol :

Les effets indésirables listés sont basés sur des déclarations spontanées, aussi une organisation suivant les catégories de fréquence des CIOMS III n'est pas possible.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Modifications de la numération sanguine, notamment thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, leucopénie, et pancytopénie.

Affections gastro-intestinales

- Nausée, vomissements, maux d'estomac, diarrhée et douleur abdominale.

Affections hépatobiliaires

- Atteinte hépatique, hépatite, insuffisance hépatique dose-dépendante, nécrose hépatique (y compris d'issue fatale). Une utilisation chronique non conforme peut conduire à une fibrose hépatique, une cirrhose hépatique, y compris d'issue fatale (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Affections du système immunitaire

- Réactions allergiques, réaction anaphylactique, et choc anaphylactique.

Affections du système nerveux

- Vertiges, somnolence.

Affections du rein et des voies urinaires

- Atteinte rénale en particulier en cas de surdosage.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Bronchospasme et asthme, notamment syndrome d'asthme analgésique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.

- Rash, prurit, urticaire, œdème allergique et angioedème, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, érythème pigmenté fixe, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (y compris d'issue fatale).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Acidose métabolique à trou anionique élevé avec fréquence « indéterminée » (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Description des effets indésirables sélectionnés

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

Liés à la caféine :

- Possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

Symptômes d'un surdosage en aspirine :

- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.

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

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

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

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

Conduite d'urgence:

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;

- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique ;

- Avant de commencer le traitement :

    - prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique du paracétamol,

    - contrôle de l'équilibre acide-base;

- Le traitement d'un surdosage en aspirine comprend classiquement une diurèse alcaline forcée ; une hémodialyse ou une dialyse péritonéale sont possibles si nécessaire.

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

- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est hydrolyse dans le plasma en métabolite actif, l'acide salicylique. Celui-ci est en grande partie lié aux protéines du plasma. Sa concentration sanguine maximum est atteinte en 2 ou 4 heures. L'élimination urinaire augmente le pH urinaire. La demi-vie de l'acide salicylique est de 3 à 9 heures et augmente avec la dose administrée.

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

Celui-ci est distribué rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Il est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison 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 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.

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

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

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

Variations physiopathologiques :

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Lié à la présence de paracétamol : Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide citrique, bicarbonate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés effervescents, conditionnés par 2, sous film thermosoudé (papier/PE/aluminium/Surlyn).

Boîte de 10, 20, 30 ou 40 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAYER HEALTHCARE SAS
1 RUE CLAUDE BERNARD
59000 LILLE

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

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

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.