

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Afebryl Comprimés effervescents.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé effervescent contient 300 mg d'acide acétylsalicylique, 300 mg d'acide ascorbique (surdosage 4%) et 200 mg de paracétamol lié par povidone 8 mg.

Excipients :

Chaque comprimé effervescent contient 94 mg de lactose et 83 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés effervescents.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre.

4.2 Posologie et mode d'administration

La durée du traitement doit être la plus courte possible et limitée à la période de présence des symptômes.

Posologie :

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus :

Dose usuelle de 1 comprimé 1 à 4 fois par jour; l'intervalle habituel entre deux prises étant de 4 heures.

Doses maximales : 2 comprimés en 1 fois et 6 comprimés en 24 heures.

Enfants de 2 à 12 ans :

1/2 comprimés 1 à 4 fois par jour.

La dose maximale journalière recommandée pour adultes (6 comprimés) ne dépassant pas 1,8 g d'acide acétylsalicylique par jour, Afebryl ne doit pas être assimilé aux médicaments anti-inflammatoires.

En cas d'insuffisance rénale, le nombre de prises par jour sera réduit autant que possible.

Diminution de la fonction hépatique, alcoolisme chronique

Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé.

Sujets âgés

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et / ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés.

Mode d'administration :

Voie orale.

Faire dissoudre le comprimé dans un demi-verre d'eau en agitant légèrement à l'aide d'une cuillère.

Les comprimés Afebryl craignent l'humidité : il est dès lors indispensable pour leur assurer une bonne conservation, de reboucher hermétiquement le tube immédiatement après usage.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'hypersensibilité aux salicylés, aux A.I.N.S. ou à la tartrazine.
- Ulcère gastrique ou duodéal évolutifs, hémorragie digestive. Diathèse hémorragique et les situations cliniques où il existe un risque hémorragique.
- Insuffisance rénale grave.
- Danger de méthémoglobinémie et d'anémie hémolytique surtout chez les sujets présentant une déficience génétique en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Insuffisance hépatocellulaire grave.
- Patients soumis à un régime désodé strict (pour les patients soumis à un régime hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium : soit 14 mEq par comprimé).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Chez les enfants de moins de 12 ans, chez qui on soupçonne une fièvre d'origine virale, on n'administrera l'acide acétylsalicylique que si d'autres médicaments ne donnent pas de résultats suffisants. Si une perte de connaissance et des vomissements persistants surviennent au cours d'un traitement par acide acétylsalicylique, il pourrait s'agir de signes du syndrome de Reye, une maladie très rare mais parfois à issue fatale, nécessitant un traitement médical immédiat. Une relation de cause à effet avec la prise de médicaments à base d'acide acétylsalicylique n'a pas à ce jour été établie avec certitude.
- Des précautions particulières seront prises en cas d'asthme, d'antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragie digestive, de même qu'en cas de ménorragies, de troubles hémorragiques et lors de la prise concomitante d'anticoagulants oraux.
- En présence d'insuffisance rénale légère à modérée, le nombre de prises journalières sera autant que possible réduit par augmentation de l'intervalle de temps entre chacune d'elles. Les sujets âgés nécessitent les mêmes précautions.
- La posologie sera diminuée lors d'apparition d'effets secondaires annonçant une intoxication salicylée et notamment de bourdonnements d'oreilles ou d'augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire. Souvent l'arrêt de la thérapeutique sera nécessaire, elle pourra éventuellement être reprise ultérieurement à une posologie moindre.
- Des études récentes ont montré une corrélation possible entre l'apparition du syndrome de Reye et l'administration de salicylés en présence de varicelle ou d'influenza B.
Le syndrome débute par des symptômes respiratoires et gastro-intestinaux non spécifiques (vomissements répétés) et évolue rapidement vers une détérioration cérébrale avec convulsions, confusion mentale et coma.
- La teneur en mEq de sodium est de 14 par comprimé : il faudra en tenir compte dans l'établissement d'un régime hyposodé.
- Ce médicament contient de l'acide acétylsalicylique. Ne pas l'utiliser sans avis médical chez les enfants fiévreux.
- Ce médicament contient du paracétamol. Ne pas dépasser les doses prescrites ou recommandées, ni prolonger le traitement. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut nuire à la santé.
- Afin d'éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément.
- Prendre en une seule fois une dose équivalant à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie ; il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9). La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adultes très maigres (< 50 kg). La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2).

- Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque d'apparition d'hépatotoxicité et qui peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- La prudence est de mise en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique.
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.
- Ce médicament contient du lactose et du sorbitol.
Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose ou au fructose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Paracétamol

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.

- Colestyramine : la colestyramine peut réduire l'absorption du paracétamol. Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.
- Inducteurs enzymatiques et alcool : le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).
- Probénécide : le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec du probénécide.
- Zidovudine : l'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique / fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés.
- Antagonistes de la vitamine K : Un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier du International Normalised Ratio (INR) est recommandé.
- Lamotrigine : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique.
- Métoclopramide et dompéridone : résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.
- Interaction avec tests diagnostiques : l'administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase.
- Anticontraceptifs hormonaux / œstrogènes : diminution du taux plasmatique du paracétamol avec une efficacité éventuellement réduite, en raison de l'induction du métabolisme.
- Chloramphénicol : renforcement possible de la toxicité du chloramphénicol, par inhibition du métabolisme hépatique.

Acide acétylsalicylique

- Potentialisation de l'action des coumariniques et de l'héparine en raison notamment de l'action anti-agrégante plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Il existe également un risque accru d'hémorragie au niveau gastro-intestinal en cas de lésions.
- Potentialisation de l'action des sulfamides hypoglycémifiants.

- En règle générale, il y a lieu de ne pas associer l'Afebryl avec d'autres A.I.N.S. notamment en raison du risque d'aggravation d'effets indésirables.
- Augmentation due à l'acide acétylsalicylique de l'activité et de la toxicité du méthotrexate par déplacement de celui-ci de son site de fixation protéique et par diminution de sa sécrétion tubulaire rénale.
- La toxicité gastrique de l'acide acétylsalicylique est augmentée par l'alcool.
- L'acide acétylsalicylique, pris aux doses indiquées, diminue les effets uricosuriques de tous les médicaments uricosuriques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Paracétamol

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/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.

Acide acétylsalicylique

Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été prouvé chez la femme, l'acide acétylsalicylique est à déconseiller au moins durant les trois premiers mois de la grossesse. Il doit être évité à la fin de celle-ci car il peut retarder la date de l'accouchement et prolonger le travail.

De plus, chez la femme en fin de grossesse, l'acide acétylsalicylique peut être responsable d'accidents hémorragiques affectant aussi bien la mère que le fœtus et le nouveau-né et provoquer la fermeture prématurée in utero du canal artériel.

Allaitement

Paracétamol

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques d'Afebryl, aucun effet n'est attendu chez les enfants allaités. Afebryl peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Paracétamol

Il n'y a pas suffisamment de données cliniques adéquates disponibles concernant la fertilité masculine ou féminine.

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

Aucune contre-indication n'est connue à ce jour.

Le paracétamol n'a pas d'influence sur la conduite et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Effets dus à la présence d'acide acétylsalicylique :

- accidents de sensibilisation avec réactions cutanées ou respiratoires (oedème de Quincke, urticaire, asthme, choc anaphylactique);
- réactions bronchospastiques;
- réactions d'hypersensibilité croisée avec les A.I.N.S. et avec la tartrazine;
- aux doses faibles préconisées pour l'emploi d'Afebryl, les effets indésirables de l'acide acétylsalicylique se limitent généralement à une certaine irritation du tractus gastro-intestinal.

A doses plus élevées, les effets indésirables digestifs comprennent les érosions muqueuses, l'ulcère gastrique ou duodénal, les pertes de sang occulte, le melæna.

L'acide acétylsalicylique peut également augmenter la tendance aux hémorragies et le temps de saignement (l'allongement du temps de saignement persiste 4 à 6 jours après l'arrêt du médicament).

Il peut aussi détériorer la fonction rénale notamment en cas d'affection préexistante (l'usage à long terme pouvant provoquer une néphropathie chronique).

De l'hyperuricémie peut apparaître à la posologie proposée.
Les signes de salicylisme sont décrits sous la rubrique surdosage.

Effets dus à la présence de paracétamol :

Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition.
La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence :

- Très fréquent ($\geq 1/10$),
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
- Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
- Très rare ($< 1/10.000$),
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de système/d'organe	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Très rare ($< 1/10.000$)	Fréquence indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose	Anémie
Troubles du système immunitaire	Réactions allergiques	Réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	Choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	Mal de tête		
Troubles gastro-intestinaux	douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation		
Troubles hépatobiliaires	Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère	Hépatotoxicité	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.	
Affections du rein et des voies urinaires		Pyurie stérile (urine trouble), insuffisance rénale	Néphropathies (néphrite interstitielle, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Etourdissements, malaise		
Lésions, intoxications et complications procédurales	Surdosage et intoxication		

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

- Intoxication due à l'acide acétylsalicylique

Chez l'enfant de 2 à 12 ans, les signes toxiques apparaissent pour des doses relativement faibles de 150mg/kg, alors que chez l'adulte, elles nécessitent une prise voisine de 20 g.

L'intoxication chronique à l'acide acétylsalicylique se révèle par des troubles respiratoires précoces avec hyperpnée intense portant d'avantage sur l'amplitude que sur la fréquence respiratoire. On observe fréquemment des pertes sanguines occultes par les selles et parfois des hémorragies gastriques graves. Tintements et bourdonnements d'oreilles sont les premières manifestations neurologiques. L'arrêt de la thérapeutique est en général nécessaire; le traitement peut parfois se poursuivre à dose plus faible. En cas d'intoxication aiguë apparaissent des convulsions, une dépression respiratoire avec acidose métabolique, de la confusion et le coma. Ces manifestations n'apparaissent, le plus souvent, qu'aux doses supérieures à 150 mg/kg. L'intoxication aiguë est plus fréquente chez le jeune enfant.

L'intoxication sera traitée par lavage gastrique abondant (20 litres), l'administration dans les premières heures de charbon activé réduit fortement l'absorption du toxique. L'élimination urinaire des salicylés par diurèse accrue est également essentielle.

- Intoxication due au paracétamol

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques et chez les adultes très maigres (< 50 kg).

Les patients en traitement de longue durée avec de la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine, le millepertuis et d'autres médicaments qui modifient les enzymes du foie, ont aussi un risque accru de surdosage.

L'hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l'absence de symptômes.

Symptômes :

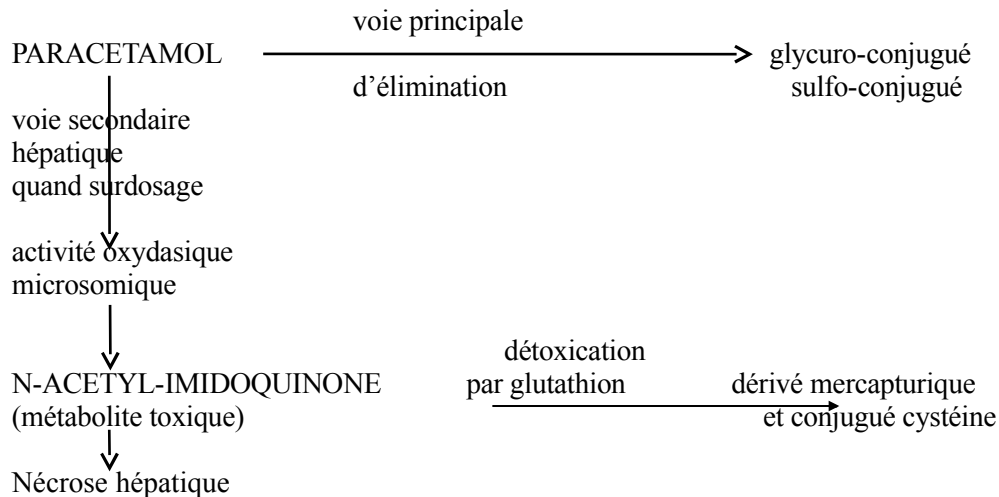
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent habituellement dans les 24 premières heures.

Un surdosage important (à partir de 10 g chez les adultes et 150 mg/kg chez les enfants) entraîne une toxicité hépatique aiguë, avec cytolysé hépatique, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort. Des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont également été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l'administration).

Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en cas de présence des facteurs de risque précités.

A la fin des 24 premières heures, selon la quantité du produit ingéré, les symptômes soit disparaissent totalement, soit s'accroissent et sont alors consécutifs aux lésions hépatiques débutantes. A ce niveau, les tests biologiques sont perturbés. L'atteinte hépatique se manifeste généralement vers le 2^{ème} ou le 4^{ème} jour, au-delà du 4^{ème} jour c'est l'insuffisance hépatique aiguë (ictère, encéphalopathie...).

Le mécanisme probable de la toxicité hépatique du paracétamol est le suivant :



Procédure d'urgence

- hospitalisation immédiate
- prélèvement sanguin, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol
- administration de l'antidote N-acétylcystéine, en intraveineuse ou par voie orale, si possible dans les 8 heures après ingestion
- administration de charbon actif, si possible dans un délai d'une heure après l'ingestion
- traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antalgique et antipyrétique, code ATC : N02BE51

L'acide acétylsalicylique est un analgésique périphérique dénué d'effet psychotrope. Il exerce une action antipyrétique notamment en induisant une vasodilatation périphérique qui provoque la transpiration. A faibles doses, l'acide acétylsalicylique diminue l'agrégation plaquettaire pendant plusieurs jours.

L'origine de ces différentes propriétés, ainsi que des effets indésirables, gastriques de l'acide acétylsalicylique, peut se trouver dans l'inhibition non discriminative de la biosynthèse des prostaglandines. Le mécanisme exact de cette inhibition demeure encore mal connu, il semble que l'acide acétylsalicylique inhibe la cyclo-oxygénase.

- L'activité antalgique du paracétamol a été mise en évidence chez l'homme vis-à-vis des douleurs d'intensité moyenne. Il est sans action sur les douleurs de type spasmodique, il n'a aucun effet sédatif ni psychodysléptique. Son pouvoir antipyrétique est très important.
- L'acide ascorbique intervient dans de nombreux processus métaboliques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La présentation des comprimés Afebryl sous forme effervescente, tamponnée, soluble dans l'eau permet une absorption rapide et complète des principes actifs qui sont principalement résorbés dans l'estomac et le début de l'intestin grêle.

La dissolution de l'acide acétylsalicylique évite un contact trop prolongé avec la muqueuse gastrique et diminue ainsi les risques hémorragiques.

La demi-vie plasmatique de l'acide acétylsalicylique non hydrolysé est d'environ 15 minutes. L'hydrolyse en acide salicylique intervient rapidement après absorption dans le plasma. 80 à 90% de l'acide salicylique ainsi libéré sont liés aux albumines plasmatiques. La demi-vie de l'acide salicylique est de 2 à 3 heures aux doses préconisées pour Afebryl.

La demi-vie plasmatique du paracétamol est d'environ 2 heures aux doses thérapeutiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Paracétamol

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

Acide acétylsalicylique

Pas de données disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Bicarbonate de sodium - Acide citrique anhydre - Sorbitol - Lactose - Saccharine sodique - Huile essentielle de citron dérog. n° 42/734 pro tablet. compres. una.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Les comprimés effervescents d'Afebryl se dégradent rapidement au contact de l'air libre surtout si l'humidité est importante. Ils sont conditionnés en tubes bouchés par une capsule sertie d'une cartouche de silicagel, il sera donc nécessaire de reboucher hermétiquement le tube immédiatement après usage.

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

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 1 tube de 16 comprimés effervescents et boîte contenant 2 tubes de 16 comprimés effervescents chacun préservés de l'humidité par une capsule de silicagel.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgique
Tel: +32.2.411.48.28
Fax: +32 2 411 28 28
E-mail: mailcontact@smb.be

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE075932: Afebryl comprimés effervescents (tube PP)
BE465697: Afebryl comprimés effervescents (tube alu)

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

Date de première autorisation : 01/04/1967
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2019.

Date d'approbation: 07/2019