ANSM - Mis à jour le : 24/06/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétylsalicylate de lysine..... 1620 mg
Quantité correspondant à acide acétylsalicylique..... 900 mg
Chlorhydrate de métoclopramide monohydraté..... 10,5 mg
Quantité correspondant à métoclopramide..... 10 mg

Pour un sachet.

Excipient à effet notoire : aspartam

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable en sachet.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

RESERVE A L'ADULTE.

Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés (nausées, vomissements).

MIGPRIV ne doit pas être utilisé en prophylaxie.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.

Posologie

Prendre un sachet dès l'apparition des signes précurseurs de la crise.

Renouveler une fois, si nécessaire à condition de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre les deux prises.

En raison de la teneur en principes actifs de l'association, ne pas dépasser 3 sachets par 24 heures.

Sujets âgés

Ne pas dépasser 2 sachets par 24 heures. Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de réduire la posologie (voir rubrique 5.2.).

Mode d'administration

Voie orale

Verser le contenu du sachet dans un verre d'eau ; une dissolution totale est obtenue rapidement.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, au métoclopramide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

LIEES A L'ASPIRINE

- Ulcère gastroduodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risques hémorragiques.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Association avec le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5).
- Association avec les anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5),
- 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).

LIEES AU METOCLOPRAMIDE

- Enfant de moins de 18 ans.

- Situation où la stimulation gastro-intestinale présente un danger (hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation digestive).

- Antécédents de dyskinésies tardives aux neuroleptiques ou au métoclopramide.

- Phéochromocytome connu ou suspecté, des accidents hypertensifs graves ayant été observés.

- Epilepsie (augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises).

- Maladie de Parkinson.

- En association avec la lévodopa et les médicaments dopaminergiques (voir rubrique 4.5).

- Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH-cytochrome b5-réductase.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet 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
MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet 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).
MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet 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), MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde spéciales

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

LIEES A L'ASPIRINE

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.

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 strict.

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 4.5). 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, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :

- Antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragies digestives 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).

L'administration de salicylés est déconseillée pendant 6 semaines après vaccination contre la varicelle. En effet, des cas de syndrome de Reye sont survenus suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par le virus de la varicelle.

Il a été prouvé que les médicaments qui inhibent l'activité de la cyclo-oxygénase impliquée dans la synthèse des prostaglandines peuvent altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.

La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante.

LIEES AU METOCLOPRAMIDE

Le métoclopramide est un antagoniste de la dopamine. Il peut entraîner des effets indésirables neurologiques à type de syndrome extra-pyramidal en particulier chez le jeune adulte et/ou lorsque la posologie maximale est dépassée. Il est donc recommandé de respecter la posologie et l'intervalle entre les prises (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement, entre 1 à 3 heures après la dernière prise. Elles peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extra-pyramidaux, il convient d'arrêter le traitement. Ces effets sont, en général, complètement réversibles à l'arrêt du traitement mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines et /ou antiparkinsoniens anticholinergiques).

Un intervalle d'au moins six heures doit être respecté entre chaque prise (voir rubrique 4.2), même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.

Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles en particulier chez le sujet âgé. Le risque de dyskinésie tardive augmente avec la durée d'exposition et la dose cumulative administrée. En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.8).

Un syndrome malin des neuroleptiques ayant été exceptionnellement décrit, la survenue d'une hyperthermie inexpliquée ou associée à d'autres symptômes du syndrome malin (pâleur,

troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire), d'une élévation des CPK ou de troubles végétatifs doit faire arrêter immédiatement le traitement.

Des cas de méthémoglobinémies, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement et des mesures appropriées doivent être prises (tel que le traitement par le bleu de méthylène).

Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardio-vasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse (voir rubrique 4.8).

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de réduire la posologie (voir rubrique 5.2).

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

LIEES A L'ASPIRINE

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire

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

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées

+ Anticoagulants oraux

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) et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique.

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

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 de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées

+ Anticoagulants oraux

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (≥ 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal ou pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

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 par cette association dans les syndromes coronariens aigus)

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ 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 moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé)

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).

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.

+ Pémétrexed

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 pémétrexed (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.

+ Probénécide

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

+ Anagrélide

Majoration des évènements hémorragiques.

<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u>

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et 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 (≥ 500 mg par prise et/ou 3 g par jour).

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.

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

Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

+ Diurétiques

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).

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 avec des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique

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.

+ Pémétrexed

Chez les patients ayant une fonction rénale normale.

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

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Acétazolamide

Augmentation du risque d'acidose métabolique. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante

Associations à prendre en compte

+ 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

Majoration du risque hémorragique.

+ 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.

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique.

+ Déférasirox

Avec l'acide acétylsalicylique à 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.

+ Metamizole

Le métamizole peut réduire l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'il est pris de façon concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à faible dose pour la cardioprotection.

LIEES AU METOCLOPRAMIDE

Associations contre-indiquées

Antagonisme réciproque entre les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa et le métoclopramide (voir rubrique 4.3) Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. 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

+ Autres médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance.

Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs, (amitriptylline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ **Prilocaïne**

Risque d'addition des effets méthémoglobinisants, en particulier chez le nouveau-né.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

+ Mivacurium et suxaméthonium

L'injection de métoclopramide peut prolonger la durée du blocage neuromusculaire, par inhibition de la cholinestérase plasmatique. Il est préconisé de réduire la vitesse de perfusion du curare et d'exercer une surveillance clinique, notamment en obstétrique, où l'activité de l'enzyme est réduite.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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 MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet, 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, **MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet 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 MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet 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'acide acétylsalicylique et le métoclopramide 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

L'attention est appelée sur les risques de somnolence, d'étourdissements, de dyskinésie et de dystonie qui peuvent affecter la vision et également interférer avec la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool et également par la prise de médicaments dépresseurs du SNC.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires suivants ont été observés avec l'association aspirine et métoclopramide : acouphènes, asthénie, étourdissements, vertiges, raideurs musculaires, myalgies, somnolence, palpitations, diarrhées, ulcères digestifs, gastralgies, augmentation de la durée des règles.

Compte tenu de la présence des deux principes actifs, les effets secondaires liés à chacun d'eux peuvent, en principe, être observés.

EFFETS INDESIRABLES POUVANT SURVENIR AVEC L'ASPIRINE

Affections du système nerveux

- Céphalées, vertiges.
- Sensation de baisse de l'acuité auditive.

- Bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Affections 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.

- Hémorragies intracrâniennes pouvant être fatales, en particulier chez les sujets âgés.

- Thrombopénie, pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.

- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales

- 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.

- Œsophagites, colites, ulcères ou perforations gastro-intestinales.

- Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Œdème pulmonaire non cardiogénique

Affections du système immunitaire

- Réactions anaphylactiques.

- Asthme.

- Œdème de Quincke.

Affections hépatobiliaires

- Atteinte du foie, principalement hépatocellulaire.

- Augmentation des enzymes hépatiques.

- Hépatite chronique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Urticaire.
- Réactions cutanées.
- Erythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires

- insuffisance rénale

Affections vasculaires

- Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein.
- Hémorragies pouvant être fatales.

Affections cardiaques

- Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections des organes reproducteurs et du sein

- Hématospermie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

EFFETS INDESIRABLES POUVANT SURVENIR AVEC LE METOCLOPRAMIDE

Affections du système nerveux

- Symptômes extrapyramidaux précoces : risque de survenue majoré chez l'enfant, l'adulte jeune et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique : il s'agit de dystonies et de dyskinésies aiguës pouvant se manifester par des mouvements anormaux de la tête et du cou (spasmes faciaux, trismus, crises oculogyres et troubles de la vision peu fréquents, révulsion oculaire, protrusion de la langue, difficultés de déglutition, dysarthrie, torticolis), une hypertonie généralisée voire un opisthonos (voir rubrique 4.4).
- Syndrome parkinsonien, tremblements, akathisie.
- Dyskinésies tardives : au cours du traitement prolongé, en particulier chez le sujet âgé ; il s'agit le plus souvent de dyskinésies bucco-faciales. Les extrémités et le tronc semblent être intéressés dans une moindre mesure. Les mouvements peuvent être de type choréo-athétosique (voir rubrique 4.4).

- Somnolence, vertiges, plus rarement céphalées, insomnies.

- Convulsions en particulier chez les patients épileptiques (voir rubrique 4.4) ou présentant d'autres facteurs favorisants et/ou lors de surdosage.

- Exceptionnellement, un syndrome malin des neuroleptiques.

Affections psychiatriques

- Hallucinations, confusion.

- Cas isolés de dépression.

- Idées suicidaires.

Affections gastro-intestinales

- Diarrhée, gaz intestinaux.

Affections hématologique et du système lymphatique

- De très rares cas de méthémoglobinémies pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome b5 réductase ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

- De très rares cas de sulfhémoglobinémies ont été rapportés, essentiellement lors de l'administration concomitante de fortes doses de médicaments libérateurs de sulfate.

Affections endocriniennes

- Hyperprolactinémie parfois symptomatique (aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie).

Affections du système immunitaire

- Réactions allergiques incluant un choc anaphylactique.

Troubles généraux

- Lassitude.

- Asthénie.

Affections cardiaques et affections vasculaires

- Des cas d'hypotension ont pu être observés.

- Des cas de bradycardie, de bloc sino-auriculaire ont été rapportés, en particulier avec la forme injectable du métoclopramide seul.

- Cas d’arrêts cardiaques en particulier avec la forme injectable du métoclopramide seul.
- Cas d’allongement de l’intervalle QT à l’électrocardiogramme.
- Cas de torsades de pointes.
- Crise hypertensive chez les patients avec ou sans phéochromocytome (voir rubrique 4.3).
- Augmentation transitoire de la pression artérielle – fréquence indéterminée.

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

Compte tenu de la posologie préconisée, un surdosage est improbable, même chez le sujet âgé.
Cependant, en cas d'intoxication, les réactions toxiques sont principalement attribuables à l'aspirine.

LIE A L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

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 réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : 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 acido-basique.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (voir la rubrique 4.8). Cet effet indésirable peut être fatal en cas de surdosage.

Symptômes : détresse respiratoire avec notamment dyspnée, tachycardie.

Conduite d'urgence :

- Hospitalisation en milieu hospitalier spécialisé.
- Traitement approprié tel que ventilation en décubitus ventral avec pression expiratoire positive, hémodialyse et inhalation de monoxyde d'azote.

LIE AU METOCLOPRAMIDE

Symptômes cliniques :

Aucune létalité n'a été observée avec absorption massive accidentelle de métoclopramide ou dans un but de suicide.

Des symptômes extrapyramidaux, somnolence, troubles de conscience, confusion, hallucinations, convulsions voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.

Conduite d'urgence :

En cas de symptômes extra-pyramidaux liés au non à un surdosage, la thérapeutique est uniquement symptomatique (benzodiazépines et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques). On pourra renouveler leur administration afin de prévenir la récurrence des symptômes.

Un traitement et une surveillance continue des fonctions cardiovasculaire et respiratoire doivent être mis en œuvre en fonction de l'état clinique.

En cas de méthémoglobinémie, le bleu de méthylène à la dose de 1 mg/kg a été efficace en perfusion lente.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

ANTALGIQUE PERIPHERIQUE, code ATC : N02BA01

STIMULANT DE LA MOTRICITE INTESTINALE, code ATC : A03FA01

Les propriétés pharmacologiques de ce produit sont celles des deux principes actifs, en particulier antalgique et anti émétique.

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.

Le métoclopramide est un antiémétique et un modificateur du comportement digestif appartenant à la classe des neuroleptiques. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques (antagoniste de la dopamine).

Pendant la crise migraineuse, le délai d'atteinte des sites d'absorption de l'aspirine est souvent allongé par réduction de la motilité gastro-intestinale. En restaurant la motilité, le métoclopramide

favorise l'absorption de l'aspirine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ACETYLSALICYLATE DE LYSINE

L'acétylsalicylate de lysine se dissociant instantanément et totalement dans l'eau, l'absorption se fait rapidement sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal.

Absorption

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Les pics plasmatiques sont atteints en 30 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.

Biotransformation-Elimination

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.

METOCLOPRAMIDE

Absorption

Le métoclopramide est rapidement absorbé du tractus digestif. Per os, le pic plasmatique est atteint en moyenne 40 minutes après l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales pour des doses de 10 et 20 mg sont de 32 et 70 ?g/l. La biodisponibilité de la voie orale est généralement de 80 % ; toutefois, il existe une variabilité inter-individuelle liée à un effet de premier passage hépatique de 20 %.

Distribution

Le métoclopramide est rapidement et largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est de 2,2 à 3,4 l/kg. Il se fixe peu aux protéines plasmatiques (30 %). Il passe à travers le placenta et dans le lait.

Biotransformation

Le métoclopramide est très peu métabolisé chez l'homme.

Elimination

Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée (50 % de la dose administrée). La demi-vie d'élimination plasmatique est de 5 à 6 heures. La clairance totale est de 0,4 à 0,7 l/min. L'insuffisance rénale ou hépatique augmente la demi-vie d'élimination plasmatique et diminue la clairance du métoclopramide.

Insuffisance rénale

La clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70 % chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, alors que la demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée (environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10-50 ml/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine 10 ml/minute).

Insuffisance hépatique

Une accumulation du métoclopramide a été observée chez les patients présentant une cirrhose hépatique, associée à une diminution de 50 % de la clairance plasmatique.

Association

L'acétylsalicylate de lysine et le métoclopramide administrés en solution orale sont rapidement absorbés.

Chez le sujet non migraineux, les concentrations plasmatiques des salicylates totaux, d'acide acétylsalicylique et métoclopramide, ne sont pas différentes de celles observées après administration séparée des principes actifs.

Chez les sujets migraineux, la crise de migraine entraîne une forte baisse (50 %) du pic plasmatique et de la biodisponibilité de l'aspirine administrée seule. L'association de métoclopramide et d'aspirine en solution entraîne un rétablissement des concentrations plasmatiques et de la biodisponibilité de l'aspirine.

La demi-vie d'élimination des salicylates et du métoclopramide n'est pas modifiée chez le sujet migraineux recevant l'association des 2 produits, par rapport au sujet normal.

5.3. Données de sécurité préclinique

Potentiel mutagène et cancérogène.

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 cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycine, arôme citron*, aspartam.

*Composition de l'arôme citron : huile essentielle de citron, maltodextrine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

1 an

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1860 mg de poudre en sachet (Papier/PE/Aluminium).
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

COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE
PLACE LUCIEN AUVERT
77020 MELUN CEDEX

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

- 34009 336 897 6 6 : 1860 mg en sachet (Papier/PE/Aluminium). Boîte de 6.
- 34009 336 898 2 7 : 1860 mg en sachet (Papier/PE/Aluminium). Boîte de 10.
- 34009 336 899 9 5 : 1860 mg en sachet (Papier/PE/Aluminium). Boîte de 12.
- 34009 336 900 7 6 : 1860 mg en sachet (Papier/PE/Aluminium). Boîte de 20.

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

Liste I