Aspirine

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

ASPIRINE 100, 100 mg comprimés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aspirine 100 contient 100 mg d'acide acétylsalicylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aspirine 100 est un médicament indiqué chez l'adulte dans les indications cardio- et cérébrovasculaires suivantes :

Thérapeutique
Traitement aigu en cas de : infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, pontage aorto-coronaire, angioplastie coronaire et dérivation d'épuration extrarénale (= dialysis-shunt).

Prophylaxie

- Prophylaxie secondaire après infarctus du myocarde, après une ischémie cérébrale transitoire (= transient ischemic attack = TIA) ou un autre accident cérébro-vasculaire (ACV), et également en cas de syndrome de Kawasaki.
- Dans le traitement des groupes à risques coronariens, l'Aspirine 100 est à considérer comme une thérapeutique additionnelle et non alternative.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'acide acétylsalicylique ne peut pas être pris pendant plus de 3 à 5 jours sans avis médical.

Indications cardio- et cérébrovasculaires :
Il existe encore une grande incertitude quant à la posologie et à la durée de traitement optimales.

- dans le traitement de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine instable :
  une dose initiale de 300 mg à 600 mg est recommandée (3 à 6 comprimés), à prendre le plus rapidement possible, si possible endéans les 24 heures. La première dose doit être brisée ou mâchée avant d'être ingérée. Après cette dose initiale, on peut passer à une posologie moins élevée, à savoir celle préconisée dans la prévention secondaire (voir plus loin).

- dans la prophylaxie secondaire de l'infarctus du myocarde (prophylaxie de récidive), après une TIA ou un autre ACV :

1 - 2 comprimés par jour ou 3 comprimés tous les 2 jours.

- en cas de syndrome de Kawasaki (nourrissons et enfants en bas âge) une dose unitaire de ½ comprimé et une dose journalière de 1½ comprimé sont recommandées.

Patients pédiatriques
La sécurité et l'efficacité d'Aspirine 100 n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. C'est pourquoi Aspirine 100 n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans, sauf sur avis médical compte tenu des risques et bénéfices (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance hépatique
Aspirine 100 est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques graves (voir rubrique « Contre-indications »). Des précautions particulières devront être prise en cas d'administration d'Aspirine 100 à des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »).

Patients atteints d'insuffisance rénale
Aspirine 100 est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë (voir rubrique « Contre-indications »). Des précautions particulières devront être prises en cas d'administration d'Aspirine 100 à des patients atteints d'insuffisance rénale car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale aiguë (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »)

Mode d'administration :
Par voie orale.

Les comprimés doivent de préférence être pris après les repas, avec une grande quantité de l'eau. Pour les petits enfants, il est recommandé de dissoudre les comprimés dans une cuillère à café ou de les mélanger à leur nourriture. Ensuite, boire encore 1/4 de verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres salicylés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Ulcères gastriques et duodénaux, et antécédents de ces affections.
- Situations cliniques à risque d'hémorragie.
- Thérapie concomitante avec des anticoagulants (p.ex. dérivés de la coumarine, héparine).
- Un antécédent d'asthme causé par l'administration de salicylates ou de substances à action similaire, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Déficiences graves de la fonction rénale.
- Des doses supérieures à 100 mg/jour pendant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association d'Aspirine avec le méthotrexate (en cas d'utilisation de doses égales ou supérieures à 15 mg de méthotrexate par semaine, voir rubrique 4.5 « Interactions »).
- Insuffisance cardiaque sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'acide acétylsalicylique doit s'utiliser avec prudence dans les situations suivantes :

- Chez les patients présentant des affections d'origine allergique (p. ex. rhume des foins, polypose nasale, urticaire) ou des infections chroniques des voies respiratoires et chez les patients présentant une hypersensibilité aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) le risque de crises d'asthme (intolérance aux analgésiques/asthme analgésique) existe. La manifestation de ces phénomènes nécessite l'arrêt du traitement. L'hypersensibilité connue aux AINS est une contre-indication absolue (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

- Des cas rares d'ischémie myocardique aiguë avec ou sans infarctus du myocarde ont été rapportés dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité (syndrome de Kounis) chez des patients traités par acide acétylsalicylique. Arrêtez immédiatement l'utilisation d'Aspirine 100 en cas de syndrome de Kounis confirmé induit par l'acide acétylsalicylique.

- L'acide acétylsalicylique ne peut jamais être associé aux anticoagulants sans surveillance médicale. Des cas d'hémorragie sévère (p. ex. hémorragie intracérébrale) sont très rarement rapportés (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.5 « Interactions »).

- Des saignements, des ulcères ou des perforations au niveau gastro-intestinal peuvent survenir pendant tout traitement par acide acétylsalicylique, même chez les patients n'ayant aucun antécédent de ces affections (voir rubriques 4.5 « Interactions » et rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

- Les groupes à risque classiques (patients âgés, patients ayant un faible poids corporel) et les patients recevant un traitement concomitant par anticoagulants et antiagrégants nécessitent une attention particulière (voir rubriques 4.5 « Interactions »). Dans tous les cas, arrêter le traitement si une hémorragie gastro-intestinale survient.

- La prudence est de rigueur en cas d'utilisation chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique, une déshydratation, de la goutte, une hypertension non maîtrisée, un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou un diabète ainsi que chez les patients utilisant des diurétiques (voir rubrique 4.5 « Interactions »).

- Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou une altération de la circulation cardiovasculaire (p. ex. néphropathie vasculaire, insuffisance cardiaque congestive, déplétion volémique, intervention chirurgicale majeure, septicémie ou problèmes hémorragiques), car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'insuffisance rénale et de défaillance rénale.

- L'utilisation prolongée de doses journalières supérieures à celles préconisées dans les indications cardio- et cérébrovasculaires citées, est déconseillée, entre autres parce que la responsabilité éventuelle de doses élevées de salicylés dans la genèse d'une néphropathie chronique n'a jamais été exclue avec certitude.

- Salicylisme :

La sensibilité individuelle est fort variable. Les personnes âgées sont plus sensibles que les jeunes adultes (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

- La prudence est de rigueur chez les patients avec une ménorragie ou une métrorragie (risque de menstruations abondantes et prolongées) et chez les patients avec un dispositif intra-utérin (voir rubrique 4.5 « Interactions »).

- Les femmes doivent consulter immédiatement un médecin en cas de grossesse.

- Ce médicament peut induire une tendance accrue aux saignements pendant et après les interventions chirurgicales (y compris les petites interventions, p. ex. extractions dentaires), car l'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire et cet effet persiste pendant les quelques jours suivant l'administration.

- Ne pas prendre de l'acide acétylsalicylique peu avant ou peu après l'ingestion d'alcool.

- Certains AINS tels que l'ibuprofène et le naproxène peuvent affaiblir l'effet d'inhibition de l'agrégation plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Il est recommandé aux patients qui suivent un traitement à base d'acide acétylsalicylique de s'adresser à leur médecin s'ils envisagent de prendre un AINS (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

- Après l'utilisation de salicylés au cours d'infections induites par le virus naturel de la varicelle, un syndrome de Reye a été rapporté (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »). Les patients vaccinés contre la varicelle doivent donc éviter l'utilisation de salicylés pendant les 6 semaines suivant la vaccination.

- Il se pourrait que les substances qui inhibent la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines altèrent la fertilité féminine. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Aucun cas de ce type n'a cependant été signalé pour l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »).

Population pédiatrique

- Chez l'enfant de moins de 12 ans présentant une fièvre probablement d'origine virale (principalement varicelle, grippe A et grippe B), l'utilisation de l'acide acétylsalicylique n'est indiquée que lorsque d'autres médicaments n'auront eu aucun résultat ou seulement un résultat insuffisant. Si des pertes de connaissances ou des vomissements persistants se manifestaient durant un traitement par acide acétylsalicylique, il y a lieu d'être conscient qu'il se pourrait qu'il s'agisse du syndrome de Reye, une maladie très rare mais parfois à issue fatale, qui nécessite toujours un traitement immédiat. A ce jour, une relation causale directe avec la prise de médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique n'a pu encore être démontrée avec certitude. Dans chaque cas, il est nécessaire d'interrompre le traitement si ces symptômes ou les effets indésirables déjà mentionnés apparaissent (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

Aspirine 100 n'est pas indiqué comme anti-inflammatoire, antalgique ou antipyrétique.

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

Associations contre-indiquées

- Méthotrexate à des posologies supérieures ou égales à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les substances anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés) (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

- Anticoagulants (p. ex. dérivés coumariniques, héparine), thrombolytiques, autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire/de l'hémostase, ticlopidine, pentoxifylline : risque hémorragique accru lorsque ces médicaments sont associés à l'acide acétylsalicylique (voir rubriques 4.3 « Contre-indications » et rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Associations déconseillées

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

Associations à utiliser avec prudence

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris les pyrazolones) en association avec salicylés : risque accru d'ulcères et d'hémorragies au

niveau gastro-intestinal en raison d'un effet synergique (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : risque accru d'hémorragies gastro-intestinales en raison d'un effet synergique.
- Digoxine ou barbituriques : les concentrations plasmatiques de digoxine ou de barbituriques augmentent en raison d'une diminution de l'excrétion rénale.
- Lithium : augmentation des taux plasmatiques de lithium.
- Médicaments antidiabétiques (p. ex. insuline, sulfamides hypoglycémiants) en combinaison avec des doses plus élevées d'acide acétylsalicylique que celles recommandées dans la rubrique 4.2 : augmentation de l'effet hypoglycémiant en association avec des doses élevées d'acide acétylsalicylique en raison d'une action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique et d'un déplacement des sulfamides hypoglycémiants de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques.
- Diurétiques (spironolactone et tous les autres antagonistes de l'aldostérone ; furosémide et tous les autres diurétiques de l'anse) en association avec des posologies plus élevées d'acide acétylsalicylique que celles recommandées dans la rubrique 4.2 : réduction de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Si l'on administre simultanément un diurétique avec l'acide acétylsalicylique, s'assurer que le patient est suffisamment hydraté et surveiller la fonction rénale et la tension artérielle, surtout au début du traitement par le diurétique.
- Glucocorticoïdes systémiques à l'exception de l'hydrocortisone utilisée en thérapie de substitution en cas de maladie d'Addison : diminution des concentrations sanguines du salicylé pendant le traitement par corticostéroïdes et risque de surdosage en salicylés après l'arrêt de ce traitement en raison d'une augmentation de l'élimination des salicylés par les corticostéroïdes. Une utilisation simultanée peut augmenter l'incidence des saignements gastro-intestinaux et des ulcérations.
- Antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, antagonistes du calcium) en association avec des posologies plus élevées d'acide acétylsalicylique : réduction de la filtration glomérulaire secondaire à l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices. De plus, l'effet antihypertenseur est également réduit. Il est recommandé de bien contrôler la tension artérielle et la fonction rénale au début du traitement et d'hydrater régulièrement le patient.
- Acide valproïque : augmentation de la toxicité de l'acide valproïque secondaire à un déplacement de l'acide valproïque de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques.
- Alcool : augmentation de l'atteinte de la muqueuse gastro-intestinale et allongement du temps de saignement en raison des effets additifs de l'acide acétylsalicylique et de l'alcool.
- Sulfamides (médicaments anti-infectieux) : augmentation de l'effet de ces médicaments.
- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés (en raison d'une alcalinisation de l'urine) en cas d'administration concomitante.
- Interféron alpha : risque d'inhibition de leur effet.
- DIU : risque incertain de réduction d'efficacité du stérilet intra-utérin.
- L'administration simultanée (le même jour) de certains AINS tels que l'ibuprofène et le naproxène peut affecter l'effet d'inhibition de l'agrégation plaquettaire irréversible de l'acide acétylsalicylique. La portée clinique de ces interactions n'est pas connue. L'administration de certains AINS tels que l'ibuprofène et le naproxène chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé peut bloquer la fonction de protection cardiovasculaire de l'acide acétylsalicylique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Faibles doses (jusqu'à 100 mg/jour)
Les études cliniques indiquent que des doses allant jusqu'à 100 mg/jour pour un usage obstétrique restreint, nécessitant une surveillance spécialisée, semblent sûres.

Doses supérieures à 100 mg/jour à 500 mg/jour
L'expérience clinique concernant l'utilisation de doses supérieures à 100 mg/jour et allant jusqu'à 500 mg/jour est insuffisante. Par conséquent, les recommandations ci-dessous concernant les doses de 500 mg/jour et plus s'appliquent également à cette gamme de doses.

Doses à partir de 500 mg/jour :
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer négativement l'évolution de la grossesse et/ou le développement embryonnaire et fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques font suspecter l'existence d'un risque accru de fausses couches et malformations après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Ce risque augmenterait en fonction de la durée et de la dose de la thérapie.
Les données disponibles ne confirment pas l'existence d'un lien entre la prise d'acide acétylsalicylique et un risque accru de fausses couches. Pour l'acide acétylsalicylique, les données épidémiologiques disponibles concernant les malformations ne sont pas cohérentes, mais un risque accru de gastroschisis n'a pu être exclu. Une étude prospective réalisée chez environ 14800 paires mère/enfant ayant subi une exposition au début de la grossesse (1er au 4e mois) n'a démontré aucun lien avec un nombre plus élevé de malformations.

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

À partir de la 20e semaine d'aménorrhée, l'utilisation d'acide acétylsalicylique peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. Au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'administration d'acide acétylsalicylique doit être évitée, sauf en cas d'absolue nécessité. En cas de traitement par des médicaments à base d'acide acétylsalicylique chez des femmes souhaitant tomber enceintes ou pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse, utiliser la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios doit être envisagée après une exposition à Aspirine 100 pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec Aspirine 100 doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Pendant le dernier trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et d'une hypertension pulmonaire).
- une dysfonction rénale pouvant évoluer en une insuffisance rénale s'accompagnant d'un oligohydramnios (voir ci-dessus).

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

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

Par conséquent, l'acide acétylsalicylique à des doses supérieures à 100 mg/jour est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3 « Contre-Indications »). Les doses allant jusqu'à et y compris 100 mg/jour ne peuvent être utilisées que sous surveillance obstétricale stricte.

Allaitement
De faibles quantités de salicylés et de leurs métabolites s'éliminent dans le lait maternel.
Étant donné qu'à ce jour, aucun effet indésirable n'a été observé chez les nouveau-nés après une utilisation occasionnelle, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement. Il doit néanmoins être interrompu prématurément en cas d'utilisation régulière ou d'utilisation de posologies élevées.

Fertilité
Il existe des données limitées établissant que les substances inhibant la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines pourraient altérer la fertilité féminine en raison d'un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Aucun cas de ce type n'a cependant été signalé pour l'acide acétylsalicylique, que ce soit en prise fréquente ou peu fréquente (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Un nombre limité d'études publiées chez l'homme n'a montré aucun effet cohérent de l'acide acétylsalicylique sur la fertilité réduite. Il n'y a pas de preuve concluante provenant de recherches animales.

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

Aspirine 100 n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont basés sur des rapports spontanés de post-commercialisation et des études cliniques avec toutes les formulations d'Aspirine. Le calcul des fréquences est basé sur les données du bras d'aspirine à 100 mg de l'étude ARRIVE*.

Les fréquences des effets indésirables observés dans les études cliniques sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1.000, <1/100) ; rare (≥1/10.000, <1/1.000) ; très rare (<1/10.000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables signalés dans l'étude ARRIVE* ou au cours de la surveillance post-commercialisation chez les patients traités par Aspirine 100

Système/classe d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie ferriprive [a]	Anémie hémorragique	Hémolyse [b] Anémie hémolytique [b]
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité Hypersensibilité médicamenteuse œdème allergique et angio-œdème	Réaction anaphylactique	Choc anafylactique
Affections du système nerveux	Étourdissements	Hémorragie cérébrale et intracrânienne [c]		
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes			
Affections cardiaques				Urgence cardio-respiratoire [d] Syndrome de Kounis (ischémie myocardique aiguë avec ou sans infarctus du myocarde dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité, voir rubrique 4.4).
Affections vasculaires		Hématome	Hémorragie Hémorragie musculaire	Hémorragie procédurale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis Rhinite	Congestion nasale		Affection respiratoire aggravée par l'aspirine
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie Douleurs gastro-intestinales et abdominales Inflammation gastro-intestinale Hémorragie du tractus gastro-intestinal [c]	Saignement gingival Érosion et ulcère gastro-intestinal	Perforation d'ulcère gastro-intestinal	Maladie diaphragmatique intestinale
Affections hépatobiliaires		Troubles hépatiques	Transaminases élevées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée Prurit	Urticaire		
Affections du rein et des voies urinaires	Hémorragie du tractus urogénital		Dysfonction rénale[e] Dommages rénaux aigus[e]	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Hémorragie musculaire	
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Voir la section '4.9 Surdosage'			

* L'ARRIVE est une étude clinique sponsorisée par Bayer avec 6270 participants dans le bras d'aspirine à 100 mg et 6276 participants dans le bras placebo. La durée médiane d'exposition à l'aspirine était de 5,0 ans avec une variation de 0 à 7 ans.
[a] Dans le contexte des hémorragies
[b] Dans le contexte des formes sévères de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)
[c] Les cas mortels/fatals ont été signalés avec la même fréquence pour l'acide acétylsalicylique et pour le placebo, <0,1 %
[d] Dans le contexte de réactions allergiques sévères
[e] Chez les patients présentant une fonction rénale réduite préexistante ou une circulation cardiovasculaire diminuée

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

- perte de connaissance
- vomissements persistants

Il est nécessaire d'interrompre le traitement si ces effets indésirables surviennent.
Le syndrome de Reye exige un traitement immédiat (voir également rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgiue
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Une toxicité aux salicylés (l'administration de doses > 100 mg/kg/jour pendant 2 jours peut provoquer une toxicité) peut résulter d'intoxications chroniques, thérapeutiques et d'intoxications aiguës potentiellement fatales (surdosage), allant d'une ingestion accidentelle chez des enfants à des intoxications occasionnelles.
Une intoxication chronique aux salicylés peut être difficile à diagnostiquer, car les signes et les symptômes ne sont pas spécifiques. Une légère intoxication chronique aux salicylés, ou salicylisme, ne survient généralement qu'après une prise répétée de doses élevées. Les symptômes sont, entre autres, des étourdissements, des vertiges, des acouphènes, une surdité, des sueurs, des nausées et des vomissements, des céphalées et une confusion. Il est possible de maîtriser ces symptômes en diminuant la dose. Des acouphènes peuvent survenir en cas de concentrations plasmatiques comprises entre 150 et 300 microgrammes/ml. Des effets secondaires plus sévères apparaissent en cas de concentrations supérieures à 300 microgrammes/ml.
La principale caractéristique d'une **intoxication aiguë** est une perturbation sévère de l'équilibre acidobasique, qui peut varier selon l'âge et la sévérité de l'intoxication. La sévérité de l'intoxication ne dépend pas seulement des concentrations plasmatiques. L'absorption de l'acide acétylsalicylique peut être ralentie par une réduction de la vidange gastrique ou la formation de concrétions dans l'estomac ou en raison de l'ingestion de formulations gastro-résistants. Le contrôle de l'intoxication à l'acide acétylsalicylique dépend de son importance, du stade et des symptômes cliniques et des techniques de prise en charge standard d'intoxication qui sont utilisées. Les principales mesures à prendre devraient inclure une accélération de l'excrétion du médicament ainsi que le rétablissement de l'équilibre électrolytique et acidobasique.
La dose potentiellement létale d'acide acétylsalicylique est de 0,150 g d'acide acétylsalicylique/kg.
Chez les adultes : intoxication aiguë dès l'absorption d'une dose supérieure à 16 g d'acide acétylsalicylique.

En raison des effets physiopathologiques complexes d'une intoxication aux salicylés, les signes et symptômes/résultats biologiques suivants peuvent survenir :

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

Signes et symptômes	Résultats biologiques	Mesures thérapeutiques
Intoxication légère à modérée		• Lavage gastrique* • Administration répétée de charbon activé** • Diurèse forcée alcaline
Tachypnée, hyperventilation, alcalose respiratoire	Alcalose, alcalurie	Correction hydro-électrolytique***
Diaphorèse		
Nausées, vomissements		
Intoxication modérée à sévère		• Lavage gastrique* • Administration répétée de charbon activé** • Diurèse forcée alcaline • Hémodialyse dans les cas sévères
Alcalose respiratoire s'accompagnant d'une acidose métabolique compensatoire	Acidose, acidurie	Correction hydro-électrolytique***
Hyperpyrexie		Correction hydro-électrolytique***
Au niveau respiratoire : pouvant aller d'une hyperventilation, d'un œdème pulmonaire d'origine non cardiaque à un arrêt respiratoire, une asphyxie		
Au niveau cardiovasculaire : pouvant aller de dysrythmies, d'une hypotension à un arrêt cardiovasculaire	p. ex. tension artérielle, anomalies de l'ECG	
Perte hydro-électrolytique : déshydratation, oligurie menant à l'insuffisance rénale	p. ex. hypokaliémie, hypernatrémie, hyponatrémie, anomalies de la fonction rénale	Correction hydro-électrolytique***
Troubles du métabolisme du glucose, cétose	Hyperglycémie, hypoglycémie (en particulier chez les enfants) Augmentation des taux de cétones	
Acouphènes, surdité		
Au niveau gastro-intestinal : hémorragie GI		
Au niveau hématologique : pouvant aller d'une inhibition plaquettaire à une coagulopathie	p. ex. allongement de l'intervalle PT, hypoprothrombinémie	
Au niveau neurologique : encéphalopathie toxique et dépression du SNC s'accompagnant des signes suivants : pouvant aller d'une léthargie, d'une confusion à un coma et à des crises d'épilepsie		

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

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

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

Patients pédiatriques
Chez les enfants, l'acidose métabolique constitue le signe le plus fréquent. Les enfants sont plus sensibles au surdosage que les adultes. Une intoxication aiguë peut déjà se produire à partir d'une dose de 0,100 g d'acétylsalicylate/kg.

** Chez les enfants : mettre en suspension le charbon activé (20 g/100 ml) dans une solution de sorbitol à 70 %. Cette suspension doit être prise.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques, antipyrétiques, antiphlogistiques – inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire , Code ATC : N02BA01 - B01AC06

Action analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique
L'acide acétylsalicylique fait partie du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens acides dotés de propriétés antalgiques, fébrifuges et anti-inflammatoires. L'acide acétylsalicylique agit surtout en périphérie et empêche la libération de kinines responsable de la douleur.
L'inhibition démontrée de la synthèse des prostaglandines par l'acide acétylsalicylique explique son action antiphlogistique et antipyrétique. Toutefois, l'activité antiphlogistique ne s'observe que lors d'administration de doses (plus de 3-4 g/jour) pour lesquelles, la présentation Aspirine 100 ne convient pas.
A faibles doses, les salicylés diminuent l'excrétion de l'acide urique.
L'acide acétylsalicylique administré à une posologie orale de 0,3 à 1,0 g, généralement, est utilisé pour soulager la douleur et, en cas d'états fébriles légers, comme en cas de rhume ou de grippe, pour abaisser la température et soulager les douleurs musculaires et articulaires.

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

Inhibition de l'agrégation thrombocytaire
L'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire, en bloquant la synthèse du thromboxane-A2. L'activité sur l'agrégation plaquettaire se manifeste déjà à faibles doses et perdure jusque 4 à 6 jours après l'arrêt du traitement. Il est dès lors utilisé dans toutes sortes d'indications vasculaires, habituellement à une posologie de 75 à 300 mg par jour.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après l'administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Pendant et après l'absorption, l'acide acétylsalicylique est transformé en son principal métabolite actif, l'acide salicylique.
Les comprimés Aspirine 100mg permettent d'atteindre le Cmax respectivement après environ 30 minutes pour l'acide acétylsalicylique et 1h30 pour l'acide salicylique, lorsque le comprimé est administré à jeun. L'absorption avec de la nourriture donne une Cmax et une AUC comparables, mais le délai avant la Cmax est prolongé à hauteur d'un facteur d'environ 2,7 si les comprimés Aspirine sont pris avec de la nourriture. Compte tenu de la relation pharmacocinétique entre l'exposition plasmatique totale de l'acide acétylsalicylique et son effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, la différence observée au niveau de la vitesse d'absorption de l'acide acétylsalicylique n'est pas pertinente en cas de traitement chronique par Aspirine à faible dose en vue d'obtenir une inhibition suffisante de l'agrégation plaquettaire.

Distribution
Tant l'acide acétylsalicylique que l'acide salicylique se lient fortement aux protéines plasmatiques et diffusent rapidement dans l'ensemble de l'organisme. L'acide salicylique est excrété dans le lait maternel et traverse le placenta (voir rubrique « Fécondité, grossesse et allaitement »).

Métabolisme / Biotransformation
La molécule mère de l'acide acétylsalicylique est convertie en son principal métabolite, l'acide salicylique. Le groupe acétyle de l'acide acétylsalicylique commence à se fragmenter par hydrolyse lors de son passage au niveau de la muqueuse intestinale, mais ce processus se déroule essentiellement au niveau du foie. L'acide salicylique est principalement excrété par le foie. Ses métabolites sont l'acide salicylurique, le glucuronide de salicylphénol, le glucuronide de salicylacyle, l'acide gentisique et l'acide gentisurique.

Élimination / Excrétion / Linéarité
La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante car le métabolisme est limité par la capacité des enzymes hépatiques. La demi-vie d'élimination varie donc de 2 à 3 heures après de faibles doses à environ 15 heures après des doses élevées. L'acide salicylique et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Les données pharmacocinétiques disponibles sur l'acide acétylsalicylique ne renvoient pas à une proportionnalité avec la dose à une dose comprise entre 100 mg et 500 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté.
Au cours d'études effectuées chez l'animal, les salicylés ont induit une atteinte rénale en cas d'administration de doses élevées, mais n'ont induit aucune autre atteinte organique.
La mutagénicité de l'acide acétylsalicylique a été largement étudiée en milieu in vitro et in vivo. Aucun élément pertinent indiquant un potentiel mutagène n'a été observé. Les mêmes résultats ont été obtenus au cours d'études de carcinogénicité.
Des effets tératogènes des salicylés ont été démontrés au cours d'études effectuées chez l'animal, pour diverses espèces.
Des troubles de l'implantation, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus et des troubles des capacités d'apprentissage chez les descendants ont été décrits après une exposition prénatale.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs - Poudre de cellulose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 60 et 100 comprimés emballés sous plaquettes transparentes en aluminium/PP.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)
Tel. : 02 / 535 63 11

8 NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE163581
LU : 1999065236

- LU 0311899 : boîte en carton contenant 30 comprimés pelliculés.
- LU 0192199 : boîte en carton contenant 60 comprimés pelliculés.
- LU 0754657 : boîte en carton contenant 100 comprimés pelliculés.

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

Date de première autorisation : 30.08.1993
Date de dernier renouvellement : 13.09.2013

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation du texte : 03/2026