ANSM - Mis à jour le : 12/05/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ASPIRINE ARROW 75 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique..... 75 mg

Pour un comprimé gastro-résistant

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 45 mg de lactose monohydraté et 0,0006 mg de laque aluminique de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimés gastro-résistants roses, biconvexes, ronds (d'environ 7 mm de diamètre), sans barre de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ASPIRINE ARROW est réservé à la prévention secondaire dans le cadre d'un traitement chronique.

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable.
- Antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aigüe.
- Prévention de l'occlusion du greffon après un Pontage Aorto-Coronarien (PAC).
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë.
- Prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires (AIT) et accidents vasculaires cérébraux (AVC), à condition que les hémorragies intracérébrales aient été exclues.

ASPIRINE ARROW n'est pas recommandé dans des situations d'urgence.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 75 mg à 150 mg par jour.

Pour la posologie, les recommandations nationales et locales doivent être prises en compte.

Sujets âgés

En général, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont plus sujettes aux effets indésirables. La posologie usuelle adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement devra être revu régulièrement.

Population pédiatrique

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 16 ans, sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 4.4).

Mode d’administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers, de préférence au moins 30 minutes avant les repas avec un verre d’eau plein. En raison de l'enrobage entérique, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés car l'enrobage prévient les effets irritants sur l'intestin.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Ulcère gastroduodénal actif ou antécédents d’ulcère gastroduodénal récurrent et/ou saignements gastriques/intestinaux, ou autres types de saignements, notamment hémorragies vasculaires cérébrales.
- Diathèse hémorragique ; de troubles de la coagulation, notamment hémophilie et thrombocytopénie.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Doses > 100 mg/jour pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- En association avec le méthotrexate en cas d'utilisation de doses égales ou supérieures à 15 mg par semaine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ASPIRINE ARROW n’est pas indiqué comme anti-inflammatoire, antalgique ou antipyrétique.

Population pédiatrique

Réservé à l’adulte et à l’adolescent de plus de 16 ans. Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 16 ans sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque. L’acide acétylsalicylique peut être un facteur contribuant à provoquer un syndrome de Reye chez certains enfants. Le syndrome de Reye est une pathologie très rare qui touche le cerveau et le foie, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Pour cette raison les enfants et adolescents de moins de 16 ans présentant des signes d’infections virales, en particulier varicelle et épisodes de syndrome grippal, ne doivent pas prendre ce médicament. En cas de comportement anormal avec apparition de nausées et vomissements persistants, le patient doit consulter un médecin car ces symptômes peuvent êtres les signes précoces d’un syndrome de Reye qui nécessite un traitement immédiat.

Ce médicament peut induire une tendance accrue aux saignements pendant et après les interventions chirurgicales (y compris les petites interventions, par exemple les extractions dentaires), car l’acide acétylsalicylique a un effet sur l’agrégation plaquettaire qui persiste 4 à 8 jours après l’administration. Ce médicament doit être utilisé avec précaution avant une intervention chirurgicale, y compris une extraction dentaire. Une interruption temporaire du traitement peut être nécessaire.

ASPIRINE ARROW n’est pas recommandé en cas de ménorragie car il peut augmenter l’importance des règles.

ASPIRINE ARROW doit être utilisé avec précaution en cas d’hypertension artérielle et chez les patients avec des antécédents d’ulcère gastrique ou duodénal, d’épisodes hémorragiques, ou prenant un traitement anticoagulant.

Les patients doivent signaler tout symptôme de saignements inhabituels à leur médecin. Si des saignements gastro-intestinaux ou des ulcérations se produisent, le traitement doit être interrompu.

L’acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une altération modérée de la fonction rénale ou hépatique (contre-indiqué si sévère) ou une déshydratation, puisque l’utilisation des AINS peut causer une altération de la fonction rénale. La fonction hépatique doit être contrôlée régulièrement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

L'acide acétylsalicylique peut favoriser des bronchospasmes et des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont l'asthme, la rhinite allergique, les polypes nasaux ou les maladies respiratoires chroniques. De même pour les patients qui sont allergiques à d'autres substances (par exemple avec des réactions cutanées, des démangeaisons ou de l'urticaire).

Des réactions indésirables cutanées sévères, dont le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), ont été signalées rarement lors de l’utilisation d’acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8). Le traitement par ASPIRINE ARROW doit être arrêté en cas d’apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique, dont en particulier les saignements gastro-intestinaux et perforations peuvent être fatals (voir rubrique 4.2). Lorsqu'un traitement prolongé est nécessaire, les patients doivent être contrôlés régulièrement.

Ce médicament ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS (voir rubrique 4.5).

L’association d’ASPIRINE ARROW avec d'autres médicaments qui altèrent l'hémostase (anticoagulants tels que la warfarine, les thrombolytiques et antiplaquettaires, les anti-inflammatoires et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) n’est pas recommandée, sauf en cas d’indication stricte, car ils peuvent augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 4.5). Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite des signes de saignement et une surveillance du temps de saignement sont recommandées.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement susceptible d'augmenter le risque d'ulcération, tels que les corticostéroïdes oraux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et le déférasirox (voir rubrique 4.5). L’alcool peut également augmenter le risque d’hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.5).

L’acide acétylsalicylique à faible dose diminue l’excrétion d’acide urique. De ce fait, les patients qui souffrent d'une diminution de l'excrétion d'acide urique peuvent avoir des crises de goutte (voir rubrique 4.5).

ASPIRINE ARROW doit être utilisé avec précaution en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Le risque d'effet hypoglycémique avec les sulfonylurées et les insulines peut être potentialisé par ASPIRINE ARROW (voir rubrique 4.5).

ASPIRINE ARROW contient du lactose monohydraté

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

ASPIRINE ARROW contient de la laque aluminique de jaune orangé S (E110)

La laque aluminique de jaune orangé S peut provoquer des réactions allergiques.

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

Associations contre-indiquées

Méthotrexate (utilisé à des posologies > 15 mg/semaine)

L'utilisation concomitante du méthotrexate et de l'acide acétylsalicylique accroît la toxicité hématologique du méthotrexate en raison de la diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique. Par conséquent, l’association du méthotrexate (à des posologies > 15 mg/semaine) avec ASPIRINE ARROW est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Uricosuriques (par exemple, probénécide, sulfinpyrazone)

Les salicylates inversent l’effet des uricosuriques par compétition de l’élimination de l’acide urique au niveau des tubules rénaux. L’association doit être évitée.

Alcool

L'administration concomitante d'alcool et d'acide acétylsalicylique augmente le risque de saignements gastro-intestinaux. L’association doit être évitée.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi ou à prendre en compte

Anticoagulants et thrombolytiques (par exemple, dérivés coumariniques tels que la warfarine, l’héparine et l’altéplase)

Augmentation du risque de saignement due à l'inhibition de la fonction plaquettaire, aux lésions de la muqueuse duodénale et au déplacement des anticoagulants oraux de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques. Le temps de saignement doit être surveillé (voir rubrique 4.4).

En particulier, le traitement par l'acide acétylsalicylique ne doit pas être instauré dans les 24 premières heures après le traitement par l'altéplase chez les patients victimes d'un AVC. L'association n'est donc pas recommandée.

Agents antiplaquettaires (par exemple, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole ou cilostazol) et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS ; tels que la sertraline ou la paroxétine)

Augmentation du risque de saignements gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4).

Hypoglycémiants oraux (par exemple, sulfonylurés et insuline)

Les salicylés peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Par conséquent, un réajustement à la baisse de la dose d'antidiabétique peut être approprié si de fortes doses de salicylés sont utilisées. Une augmentation des contrôles de la glycémie est recommandée.

Digoxine et lithium

L'acide acétylsalicylique diminue l'excrétion rénale de la digoxine et du lithium entraînant une augmentation de leurs concentrations plasmatiques. La surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine et de lithium est recommandée au début et à la fin du traitement avec l'acide acétylsalicylique. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

Diurétiques et antihypertenseurs

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques (tels que furosémide, spironolactone, canrénoate) et des autres agents antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques). La pression artérielle doit être surveillée.

Comme pour les autres AINS, l'association à des diurétiques de l'anse, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs angiotensine II et des inhibiteurs calciques augmente le risque d'insuffisance rénale aigue.

Diurétiques : risque d'insuffisance rénale aigue due à la réduction de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales.

Il est recommandé de s'assurer que le patient est suffisamment hydraté et surveiller la fonction rénale à la mise en place du traitement. En cas d'association avec le vérapamil, le temps de saignement doit également être surveillé.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

Peut entraîner une acidose sévère et une augmentation de la toxicité du système nerveux central.

Corticoïdes systémiques

Le risque d'ulcère gastro-intestinal et de saignement peut être augmenté lorsque l'acide acétylsalicylique et les corticostéroïdes sont associés (voir rubrique 4.4). Il est conseillé d'envisager l'utilisation de gastro-protecteurs chez les patients prenant de l'acide acétylsalicylique et des corticostéroïdes, surtout s'ils sont âgés. L'association n'est donc pas

recommandée.

Méthotrexate (aux doses 15 mg/semaine)

L'association du méthotrexate et de l’acide acétylsalicylique peut augmenter la toxicité hématologique du méthotrexate en raison de la diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique. Des contrôles hebdomadaires de la numération formule sanguine doivent être faits pendant les premières semaines de l’association. Une surveillance renforcée devra être mise en place même en présence d'une fonction rénale légèrement déficitaire, de même que chez les patients âgés.

L’association du méthotrexate (aux doses > 15 mg/semaine) avec l’acide acétylsalicylique est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Augmentation du risque d’ulcères et de saignements gastro-intestinaux en raison d’un effet synergique. Si une utilisation simultanée est nécessaire, le recours à un traitement gastro-protecteur peut être envisagé pour prévenir l’apparition de lésion gastro-intestinales induites par les AINS.

Ibuprofène

Des données expérimentales suggèrent que l’ibuprofène peut inhiber l’effet antiagrégant plaquettaire d’une faible dose d’acide acétylsalicylique lorsqu’ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique ne permettent pas d’émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l’usage régulier de l’ibuprofène. Par ailleurs, en ce qui concerne l’ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d’un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 5.1).

Ciclosporine, tacrolimus

L'utilisation concomitante d'AINS et de ciclosporine ou de tacrolimus peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine et du tacrolimus. La fonction rénale doit être surveillée en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique.

Valproate

Il a été signalé que l'acide acétylsalicylique diminue la liaison du valproate à l'albumine sérique, augmentant ainsi ses concentrations plasmatiques libres à l'état d'équilibre. La concentration du valproate doit être surveillée pendant l’association.

Phénytoïne

Les salicylates diminuent la liaison de la phénytoïne à l'albumine plasmatique. Cela peut conduire à une diminution des concentrations de phénytoïne totale dans le plasma, mais à une augmentation de la fraction libre de la phénytoïne. La concentration de phénytoïne non liée, et donc l'effet thérapeutique, ne semble pas être significativement altéré.

Métamizole

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'acide acétylsalicylique à faible dose pour la

cardioprotection.

En cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, l'administration d'acide acétylsalicylique a pu provoquer des anémies hémolytiques.

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 par jour (incluant 100 mg) semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses au-dessus de 100 et inférieures à 500 mg par jour :

L'expérience clinique concernant l'administration de doses **au-dessus de** 100 mg et **inférieures à** 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 au-dessus ou égales à 500 mg par jour

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryofœtale. De plus, une incidence supérieure de malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

A partir de la 20ème semaine de grossesse, la prise d'ASPIRINE ARROW peut provoquer un oligoamnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Ce phénomène peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés à la suite d'un traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart se sont résorbés après l'arrêt du traitement. Par conséquent, au cours du premier et du deuxième trimestres de la grossesse, ASPIRINE ARROW ne devrait pas être administré à moins que cela ne soit clairement nécessaire. Si ASPIRINE ARROW est pris par une femme qui tente de concevoir, ou pendant le premier et le deuxième trimestres de la grossesse, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. Une surveillance prénatale pour l'oligoamnios et la constriction du canal artériel devrait être envisagée après une exposition à ASPIRINE ARROW pendant plusieurs jours à partir de la 20ème semaine de gestation. Le traitement par ASPIRINE ARROW doit être interrompu si l'on constate un oligoamnios ou une constriction du canal artériel.

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

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus).

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique à des doses supérieures à 100 mg par jour est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3). Les doses allant jusqu'à 100 mg/jour ne peuvent être utilisées que dans le cadre d'une surveillance obstétrique stricte.

Allaitement

Les salicylates et leurs métabolites sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel. Dans la mesure où, jusqu'à présent, aucun effet négatif sur le nouveau-né n'a été observé en cas d'utilisation occasionnelle, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement après une administration unique. En cas d'utilisation régulière ou de prise de doses élevées, l'allaitement devra être interrompu.

Fertilité

L'acide acétylsalicylique appartient à un groupe de médicaments (AINS) qui peuvent altérer la fertilité chez la femme en ayant un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

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

ASPIRINE ARROW n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables, tels que des vertiges sont possibles après la prise d'ASPIRINE ARROW. En cas de survenue ces effets indésirables, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux comme des nausées et vomissements. Des hémorragies et ulcères gastro-intestinaux ont été observés.

Les effets indésirables sont regroupés par classe de systèmes d'organes. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés en fonction de la fréquence à laquelle ils sont observés, en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Très fréquent (? 1/10)**	**Fréquent (? 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)**	**Rare (? 1/10 000 à 1/1 000)**	**Fréquenc indéterm (ne peut é estimée s base des données disponibl**

Affections du système sanguin et lymphatique	Augmentation du risque hémorragique*		Thrombocytopénie, granulocytose, anémie aplasique	
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité, angiœdème, œdème allergique, réactions anaphylactiques, choc compris	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperurice hypoglycé
Affections du système nerveux			Hémorragie intracrânienne	Céphalées vertiges
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Baisse de l'acuité au acouphèn
Affections vasculaires			Vascularite hémorragique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite, dyspnée	Bronchospasme, crises d'asthme	
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées		Hémorragies gastro-intestinales sévères	Ulcères gastriques duodénau perforation
Affections hépatobiliaires			Syndrome de Reye	Insuffisanc hépatique élevés d'enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réaction allergique (urticaire)	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, purpura, érythème noueux, érythème polymorphe	Syndrome d'hyperser médicame avec éosinophil symptôme systémiqu (DRESS)
Affections du rein et des voies urinaires				Altération fonction ré insuffisanc rénale aig

Affections des organes de la reproduction et du sein	Ménorragie

*Augmentation du risque hémorragique**

Des cas d'hémorragie avec un temps de saignement prolongé, tels que l'épistaxis et des saignements gingivaux, ont été rapportés.

Les symptômes peuvent persister pendant une période de 4 à 8 jours après l'arrêt de l'acide acétylsalicylique. Par conséquent, il peut également y avoir un risque accru de saignement lors d'interventions chirurgicales.

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

Bien que des variations interindividuelles considérables puissent intervenir, la dose toxique peut être considérée comme proche de 200 mg/kg chez l'adulte et de 100 mg/kg chez l'enfant. La dose létale d'acide acétylsalicylique est de 25 à 30 grammes. Les concentrations plasmatiques de salicylates supérieures à 300 mg/L indiquent une intoxication. Des concentrations plasmatiques de salicylates supérieures à 500 mg/L chez l'adulte et 300 mg/L chez l'enfant provoquent généralement une toxicité sévère. Un surdosage peut être nocif pour les patients âgés et en particulier pour les petits enfants (un surdosage ou intoxications accidentelles fréquentes peuvent être fatales).

Symptômes d'une intoxication modérée

Acouphènes, troubles de l'audition, céphalées, vertiges, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et douleurs abdominales).

Symptômes d'une intoxication sévère

Les symptômes sont liés à de graves perturbations de l'équilibre acido-basique. Une hyperventilation apparaît en premier lieu, suivie d'une alcalose respiratoire. Il s'ensuit une acidose respiratoire provoquée par la suppression du centre respiratoire. En outre, une acidose métabolique survient à cause de la présence de salicylates.

Comme les jeunes enfants ne sont le plus souvent pas présentés à un médecin avant d'avoir atteint un stade avancé d'intoxication, ils sont généralement vus au stade d'acidose.

En outre, les symptômes suivants peuvent également être observés : hyperthermie et transpiration, entraînant une déshydratation ; sensation d'agitation, convulsions, hallucinations et hypoglycémie. Une dépression du système nerveux central peut entraîner un coma, un collapsus cardio-vasculaire ou un arrêt respiratoire.

Traitement du surdosage

Si une dose toxique a été ingérée, une hospitalisation est nécessaire. Dans l'éventualité d'une intoxication modérée, la première mesure consistera à induire des vomissements.

En cas d'échec, un lavage gastrique sera réalisé au cours de la première heure suivant l'ingestion d'une quantité élevée du médicament. Par la suite, le traitement comportera l'administration de charbon activé (adsorbant) et de sulfate de sodium (laxatif).

Le charbon activé peut être administré en dose unique (50 g pour un adulte, 1 g/kg de poids corporel pour un enfant jusqu'à 12 ans).

L'alcalinisation de l'urine (250 mmol de $NaHCO_3$, pendant 3 heures) sera effectuée tout en vérifiant le pH urinaire. En cas d'intoxication sévère, l'hémodialyse sera privilégiée. Les autres mesures thérapeutiques seront symptomatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antithrombotiques/antiagrégants plaquettaires, à l’exclusion de l’héparine, code ATC : B01AC06.

Mécanisme d’action

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

L'inhibition de la synthèse de thromboxane A2 est irréversible compte tenu du fait que les thrombocytes, qui n'ont pas de noyau, ne sont pas capables de synthétiser la cyclo-oxygénase (en raison de l’absence de capacité de synthèse protéique) pour renouveler celle acétylée par l'acide acétylsalicylique.

Des doses répétées de 20 à 325 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Compte tenu de la nature irréversible de la liaison, l'effet persiste pendant toute la durée de vie des plaquettes sanguines (7 à 10 jours). L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement. L'acide acétylsalicylique allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet de faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire, lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément.

Au cours d'une étude, l'administration d'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène dans un délai de 8 heures avant ou de 30 minutes après l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg) a entraîné une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire. Cependant, les limitations de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* au contexte clinique ne permettent pas d'établir des conclusions définitives concernant l'utilisation régulière de l'ibuprofène, et aucun effet cliniquement significatif n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Le principal site d'absorption est le segment proximal de l'intestin grêle. Toutefois une partie importante de la dose est déjà hydrolysée en acide salicylique dans la paroi intestinale au cours du processus d'absorption. Le degré d'hydrolyse dépend de la vitesse d'absorption. Après la prise d'ASPIRINE ARROW, les concentrations plasmatiques maximales en acide acétylsalicylique et en acide salicylique sont atteintes après environ 5 heures et 6 heures respectivement après administration à jeun. Si les comprimés sont pris avec de la nourriture, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 3 heures plus tard par rapport à la prise à jeun.

Distribution

L'acide acétylsalicylique ainsi que son principal métabolite, l'acide salicylique, sont fortement liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, et distribués rapidement dans tous les organes. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est fortement dépendant de la concentration de l'acide salicylique et de l'albumine.

Le volume de distribution de l'acide acétylsalicylique est d'environ 0,16 L/kg de poids corporel. L'acide salicylique diffuse lentement dans le liquide synovial, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Biotransformation

L'acide acétylsalicylique est rapidement métabolisé en acide salicylique, avec une demi-vie de 15 à 30 minutes. L'acide salicylique est ensuite converti en conjugués de glycine et de l'acide glucuronique, et en traces d'acide gentisique.

La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante, parce que le métabolisme est limité par la capacité des enzymes hépatiques. Ainsi la demi-vie d'élimination est variée, elle est de 2 à 3 heures après administration de doses faibles, de 12 heures après l'administration de doses analgésiques usuelles et de 15 à 30 heures après administration de fortes doses thérapeutiques ou en cas d'intoxication.

Élimination

L'acide salicylique et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de tolérance préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté. Dans les études expérimentales sur les animaux, les salicylates n'ont entraîné aucune lésion d'organe mis à part des lésions rénales. Au cours des études chez le rat, une fœtotoxicité et des effets tératogènes ont été observés avec l'acide acétylsalicylique administré à des doses toxiques pour la mère. La pertinence clinique de ces observations est inconnue dans la mesure où les posologies utilisées au cours des études non cliniques sont très supérieures (au moins d'un facteur 7) aux posologies maximales recommandées pour les indications cardio-vasculaires concernées. Les effets mutagènes et cancérigènes de l'acide acétylsalicylique ont été étudiés de façon approfondie. L'ensemble des résultats ne montrent pas de signes pertinents d'un quelconque effet mutagène ou cancérigène au cours des études menées chez la souris et le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre, amidon de pomme de terre.

Pelliculage du comprimé : triacétine (E1518), copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 :1), poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), carmin (E120), laque aluminique de jaune orangé S (E110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Boîte de 30 et 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

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

- 34009 302 778 6 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 302 895 3 2 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.