ANSM - Mis à jour le : 29/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ASARED 75 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique..... 75 mg

Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipients à effet notoire :

Lactose monohydraté : 45 mg par comprimé

Jaune orangé S (E110) : 0,0006 mg par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimés pelliculés roses, ronds, biconvexes, d'environ 7,2 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des accidents vasculaires cérébraux.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable.
- Antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë.
- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC).
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë.

ASARED n'est pas recommandé dans les situations d'urgence.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde

La dose recommandée est de 75– 150 mg une fois par jour.

Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable

La dose recommandée est de 75– 150 mg une fois par jour.

Antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë

La dose recommandée est de 75– 150 mg une fois par jour.

Prévention de l'occlusion du greffon après un PAC

La dose recommandée est de 75– 150 mg une fois par jour.

Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

La dose recommandée est de 75– 150 mg une fois par jour.

Prévention secondaire des AIT et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques

La dose recommandée est de 75– 300 mg une fois par jour.

ASARED ne doit pas être utilisé à des doses plus élevées, sauf avis contraire du médecin. La dose ne doit pas dépasser 300 mg par jour.

Sujets âgés

En général, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés qui sont plus sujets aux événements indésirables. La dose habituelle chez l'adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4). Une évaluation du traitement doit être effectuée à intervalles réguliers.

Population pédiatrique

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents âgés 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 avec une quantité suffisante de liquide (1/2 verre d'eau). En raison de l'enrobage gastro-résistant, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés, car l'enrobage prévient les effets irritants sur l'intestin.

Durée d'administration

Traitement à long terme avec la dose la plus faible possible.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux composés de l'acide salicylique, aux AINS ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'asthme provoqué par des salicylates ou des substances présentant un mécanisme d'action similaire, en particulier les AINS.
- Ulcères gastro-intestinaux aigus.
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale (insuffisance gastrique ou intestinale) provoquée par un traitement par AINS antérieur.

- Ulcère/hémorragie gastrique et duodénal(e) actif(ve) ou antécédents d'ulcère/hémorragie gastrique et duodénal(e) récurrent(e) avec épisodes d'ulcération ou de saignement, ou autres types de saignement tels que les hémorragies cérébrovasculaires.

- Diathèse hémorragique, troubles de la coagulation tels que l'hémophilie et la thrombopénie.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Insuffisance rénale sévère.

- Doses > 100 mg/jour pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

- Méthotrexate utilisé à des doses > 15 mg/semaine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L’acide acétylsalicylique n’est pas destiné à être utilisé comme anti-inflammatoire, analgésique ou antipyrétique.

Il existe un risque accru d'hémorragie et de prolongation du temps de saignement, en particulier pendant ou après une intervention chirurgicale (même en cas d'interventions mineures, par exemple une extraction dentaire), en raison de l'effet inhibiteur de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire, qui persiste pendant 4 à 8 jours après l'administration.

A utiliser avec précaution avant une intervention chirurgicale, notamment une extraction dentaire. Une interruption temporaire du traitement peut être nécessaire.

L'acide acétylsalicylique n'est pas recommandé en cas de ménorragie car il peut augmenter les saignements menstruels.

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence en cas d'hypertension et lorsque les patients présentent des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'épisodes hémorragiques ou suivent un traitement par anticoagulants.

Les patients doivent signaler à leur médecin tout symptôme hémorragique inhabituel. En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale, le traitement doit être interrompu.

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique modérée (contre-indiqué en cas d’altération sévère, voir rubrique 4.3), ou chez les patients déshydratés, car l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'acide acétylsalicylique peut favoriser les bronchospasmes et les crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont l'asthme, le rhume des foins, les polypes nasaux ou les maladies respiratoires chroniques. Il en est de même pour les patients qui présentent également des réactions allergiques à d'autres substances (par exemple, réactions cutanées, démangeaisons ou urticaire). L'acide acétylsalicylique ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des antécédents d'asthme provoqué par des salicylates ou des AINS (voir rubrique 4.3).

Des réactions cutanées graves, y compris un syndrome de Stevens-Johnson, ont été rarement rapportées en association avec l'utilisation de l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8). Le traitement par ASARED doit être interrompu dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS et de l'acide acétylsalicylique, notamment aux hémorragies et perforations gastro-intestinales qui peuvent

être d'issue fatale (voir rubrique 4.2). Lorsqu'un traitement prolongé est nécessaire, ces patients doivent être examinés régulièrement.

Le traitement concomitant par l'acide acétylsalicylique et les médicaments qui modifient l'hémostase (c'est-à-dire les anticoagulants, les agents thrombolytiques, les antiplaquettaires, les anti-inflammatoires et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) n'est pas recommandé, sauf indication contraire, car ils peuvent augmenter le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.5). Si l'association ne peut être évitée, une observation attentive des signes d'hémorragie et une surveillance du temps de saignement est recommandée.

La prudence est de mise chez les patients recevant des médicaments concomitants susceptibles 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).

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale peut également être majoré par l'alcool (voir rubrique 4.5).

L'acide acétylsalicylique à faible dose réduit l'excrétion de l'acide urique. De ce fait, les patients ayant tendance à avoir une excrétion d'acide urique réduite peuvent être sujets à des crises de goutte (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Le risque d'effet hypoglycémique avec les sulfonylurées et les insulines peut être majoré en cas de surdosage d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Population pédiatrique

L'utilisation est recommandée chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les adolescents/enfants âgés de moins de 16 ans, sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques encourus. L'acide acétylsalicylique peut contribuer à l'apparition du syndrome de Reye chez certains enfants. Le syndrome de Reye est une maladie très rare qui affecte le cerveau et le foie, et qui peut être d'issue fatale. C'est pourquoi les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans ayant contracté ou qui se rétablissent de la varicelle ou de symptômes pseudo-grippaux, ne doivent pas utiliser ce médicament. Lors de l'utilisation de ce produit, si des changements de comportement accompagnés de nausées et de vomissements se produisent, le patient doit consulter un médecin car ces symptômes peuvent être un signe précoce du syndrome de Reye, qui nécessite un traitement médical immédiat.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. 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.

Ce médicament contient de la laque aluminique de jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Associations contre-indiquées

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

L'association de méthotrexate et d'acide acétylsalicylique augmente la toxicité hématologique du méthotrexate en raison de la diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide

acétylsalicylique. Par conséquent, l'utilisation concomitante de méthotrexate (à des doses > 15 mg/semaine) et d'acide acétylsalicylique est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Agents uricosuriques, par exemple probénécide, sulfinpyrazone

Les salicylates annulent l'effet du probénécide et de la sulfinpyrazone en raison de l'inhibition de la résorption tubulaire. Cette association doit être évitée.

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

Anticoagulants et thrombolytiques

L'acide acétylsalicylique peut majorer les effets des agents thrombolytiques. Risque accru d'hémorragie en raison de l'inhibition de la fonction thrombocytaire, des lésions de la muqueuse duodénale et du déplacement des anticoagulants oraux de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques. Les patients traités simultanément par l'acide acétylsalicylique et d'autres agents antithrombotiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes d'hémorragie et du temps de saignement (voir rubrique 4.4).

En particulier, le traitement par acide acétylsalicylique ne doit pas être instauré dans les 24 heures suivant le traitement par altéplase chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral aigu.

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

Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Antidiabétiques, par exemple sulfonylurées et insuline

Les salicylates peuvent augmenter l'effet hypoglycémique des antidiabétiques. Par conséquent, un réajustement à la baisse de la posologie de l'antidiabétique peut s'avérer approprié en cas d'utilisation de doses élevées de salicylates. Une surveillance accrue de la glycémie est recommandée.

Digoxine et lithium

L'acide acétylsalicylique inhibe l'excrétion rénale de la digoxine et du lithium, ce qui provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de ces substances. Une surveillance des concentrations plasmatiques de la digoxine et du lithium est recommandée lors de l'instauration du traitement par acide acétylsalicylique et au moment de son interruption. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

Diurétiques et antihypertenseurs

Les AINS peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. La pression artérielle doit être bien surveillée.

L'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique et d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'inhibiteurs calciques pourrait augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier à des doses élevées d'acide acétylsalicylique. Pour ce type de traitement combiné, une faible dose (? 100 mg par jour) d'acide acétylsalicylique doit être utilisée.

Diurétiques de l'anse : risque d'insuffisance rénale aiguë en raison de la diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse rénale des prostaglandines. Une hydratation du patient et une surveillance de la fonction rénale sont recommandées au début du traitement.

Les patients traités de façon concomitante par vérapamil et acide acétylsalicylique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes d'hémorragie et du temps de saignement.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

Risque d'acidose sévère et d'augmentation de la toxicité pour le système nerveux central.

Corticostéroïdes systémiques

Le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale peut être accru en cas d'administration concomitante d'acide acétylsalicylique et de corticostéroïdes (voir rubrique 4.4).

Méthotrexate (utilisé à des doses 15 mg/semaine)

L'association de méthotrexate et d'acide acétylsalicylique peut augmenter la toxicité hématologique du méthotrexate en raison d'une diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique. Des contrôles hebdomadaires de la formule sanguine doivent être effectués au cours des premières semaines de l'association. Une surveillance accrue doit être mise en place en cas d'altération, même légère, de la fonction rénale, ainsi que chez les personnes âgées.

Autres AINS

Risque accru d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales en raison des effets synergiques.

Ibuprofène

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Toutefois, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* au contexte clinique ne permettent pas d'établir de conclusions définitives concernant une utilisation régulière de l'ibuprofène, et un effet cliniquement significatif est considéré comme peu probable en cas d'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

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 une faible dose d'acide acétylsalicylique pour la cardioprotection.

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'utilisation concomitante de ces agents et d'acide acétylsalicylique.

Valproate

Il a été rapporté que l'acide acétylsalicylique diminuait la liaison du valproate à l'albumine sérique, augmentant ainsi ses concentrations plasmatiques libres à l'état d'équilibre. Les concentrations de valproate doivent faire l’objet d’une surveillance étroite pendant l'administration concomitante.

Phénytoïne

Le salicylate diminue la liaison de la phénytoïne à l'albumine plasmatique. Cela peut entraîner une diminution des concentrations totales de phénytoïne dans le plasma et une augmentation de la fraction libre de phénytoïne. La concentration non liée, et donc l'effet thérapeutique, ne semble pas être modifiée de manière significative.

Alcool

L'administration concomitante d'alcool et d'acide acétylsalicylique majore le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Doses faibles (jusqu'à 100 mg/jour inclus)

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

Doses supérieures à 100 mg/jour et jusqu’à 500 mg/jour

L'expérience clinique concernant l'utilisation de doses supérieures à 100 mg/jour 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 cet intervalle posologique.

Doses de 500 mg/jour et plus

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets négatifs sur la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal. Les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. On estime que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation de la perte pré- et post-implantatoire et de la létalité embryo-fœtale. En outre, des incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d’organogenèse.

À partir de la 20e semaine de grossesse, l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. Ce phénomène peut se produire peu après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. 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 des premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité absolue. Si l'acide acétylsalicylique est utilisé par une femme essayant de concevoir, ou pendant le premier et le

deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'acide acétylsalicylique pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de gestation. L'acide acétylsalicylique doit être arrêté en cas d'oligohydramnios ou de constriction du canal artériel.

Au cours du 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 pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal (voir au-dessus) ;

en fin de grossesse, ils peuvent exposer la mère et le nouveau-né à :

- un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à des doses très faibles ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation de l'accouchement.

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

Allaitement

De faibles quantités de salicylates et de leurs métabolites sont excrétées dans le lait maternel. Etant donné qu'aucun effet indésirable sur le nourrisson n'a été rapporté jusqu'à présent, l'utilisation à court terme de la dose recommandée ne nécessite pas de suspendre l'allaitement. En cas d'utilisation à long terme et/ou d'administration de doses plus élevées, l'allaitement doit être interrompu.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée avec l'acide acétylsalicylique.

Sur la base des propriétés pharmacodynamiques et des effets indésirables de l'acide acétylsalicylique, aucune influence sur la réactivité et l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendue.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de l'acide acétylsalicylique sont des troubles gastro-intestinaux, notamment des nausées et des vomissements. Des hémorragies et des ulcères gastro-intestinaux ont également été observés.

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables sont regroupés en fonction de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les fréquences sont définies selon la convention

suivante : 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).

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation des saignements		Thrombopénie, agranulocytose, anémie aplasique	Cas de saignement avec temps de saignement prolongé tels qu'épistaxis et saignement gingival. Les symptômes peuvent persister pendant une période de 4 à 8 jours après l'arrêt du traitement par acide acétylsalicylique. Par conséquent, un risque accru de saignement lors d'interventions chirurgicales peut être observé.
				Saignements gastro-intestinaux existants (hématémèse, méléna) ou occultes, pouvant entraîner une anémie ferriprive (plus fréquente à des doses élevées).

Classe de systèmes d’organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité, angiœdème, œdème allergique, réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperuricémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux			Hémorragie intracrânienne	Céphalées, vertige
Affections de l’oreille et du labyrinthe				Diminution de la capacité auditive, acouphènes
Affections vasculaires			Vascularite hémorragique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite, dyspnée	Bronchospasme, crises d'asthme	
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée		Hémorragie gastro-intestinale sévère	Ulcères ou perforations gastriques ou duodénaux
Affections hépatobiliaires			Syndrome de Reye	Insuffisance hépatique, enzymes hépatiques augmentées

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, purpura, érythème noueux, érythème polymorphe	
Affections du rein et des voies urinaires				Altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein			Ménorragie	

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 qu'il existe des variations interindividuelles considérables, on peut considérer que la dose toxique est d'environ 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. Des concentrations plasmatiques de salicylate supérieures à 300 mg/L sont le signe d'une intoxication. Des concentrations plasmatiques supérieures à 500 mg/L chez l'adulte et à 300 mg/L chez l'enfant entraînent généralement une toxicité sévère.

Un surdosage peut être nocif pour les patients âgés et particulièrement pour les jeunes enfants (un surdosage thérapeutique ou des intoxications accidentelles fréquentes peuvent être d'issue fatale).

Symptômes d'intoxications modérées

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

Symptômes d'intoxications sévères

Les symptômes sont liés à de sévères perturbations de l'équilibre acido-basique. Une hyperventilation survient 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 se produit en raison de la présence de salicylate.

Etant donné que les jeunes enfants ne sont le plus souvent présentés à un médecin qu'à un stade avancé de l'intoxication, ils sont généralement examinés au stade de l'acidose.

En outre, les symptômes suivants peuvent survenir : sensation d'agitation, convulsions, hallucinations, œdème pulmonaire, hyperthermie et transpiration, entraînant une déshydratation et une hypoglycémie.

La dépression du système nerveux peut entraîner un coma, un collapsus cardiovasculaire ou un arrêt respiratoire.

Prise en charge

En cas d'ingestion d'une dose toxique, une hospitalisation est nécessaire.

Au moins une dose initiale de charbon activé (50 g pour un adulte, 1 g/kg de poids corporel pour un enfant jusqu'à 12 ans) doit être administrée à tous les patients se présentant dans les 2 heures suivant l'ingestion. En général, le recours à l'irrigation de tout l'intestin n'est pas systématique en cas de toxicité des salicylates, mais elle peut être envisagée en cas d'ingestion massive.

L'élimination est augmentée par l'alcalinisation urinaire au moyen de bicarbonate de sodium. Le pH urinaire doit être surveillé. Il convient de corriger l'acidose métabolique avec du bicarbonate de sodium par voie intraveineuse (vérifier les taux de potassium sérique au préalable).

En cas d'intoxication sévère, l'hémodialyse est à privilégier. Les autres symptômes doivent être traités de manière symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue, code ATC : B01AC06.

Mécanisme d'action

L'acide acétylsalicylique inhibe l'activation plaquettaire : en bloquant la cyclooxygénase plaquettaire par acétylation, il inhibe la synthèse du thromboxane A_2, une substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.

L'inhibition de la synthèse de TXA_2 est irréversible, car les thrombocytes, qui n'ont pas de noyau, ne sont pas capables (par manque de capacité de synthèse des protéines) de synthétiser une nouvelle cyclooxygénase acétylée par l'acide acétylsalicylique.

Effets pharmacodynamiques

Les doses répétées de 20 mg à 325 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %.

En raison de la nature irréversible de la liaison, l'effet persiste pendant toute la durée de vie d'un thrombocyte (7 à 10 jours). L'effet inhibiteur ne s'épuise pas lors de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement lors du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après l'interruption du traitement.

L'acide acétylsalicylique prolonge 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 l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation plaquettaire en cas d'administration concomitante. Au cours d'une étude, lorsqu'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène était prise dans les 8 heures précédant ou dans les 30 minutes suivant l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire était réduit. Toutefois, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* à la situation clinique indiquent qu'il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives concernant l'utilisation régulière d'ibuprofène, et qu'aucun effet cliniquement pertinent n'est considéré comme probable pour l'utilisation occasionnelle d'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'ASARED, comprimé gastro-résistant, les concentrations plasmatiques maximales d'acide acétylsalicylique et d'acide salicylique sont atteintes environ 3,5 et 4,5 heures, respectivement, après une administration à jeun. Si les comprimés sont pris avec de la nourriture, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 3 heures plus tard qu'après une administration 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 d'acide salicylique et d'albumine.

Le volume de distribution de l'acide acétylsalicylique est d'environ 0,16 L/kg de poids corporel. L'acide salicylique se 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 d'acide glucuronique, et en traces d'acide gentisique.

La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dépendante de la dose, car le métabolisme est limité par la capacité enzymatique du foie. Ainsi, la demi-vie d'élimination varie de 2 à 3 heures après de faibles doses, de 12 heures après des doses analgésiques habituelles et 15 à 30 heures après des doses thérapeutiques élevées ou en cas d'intoxication.

Elimination

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté.

Au cours des études expérimentales menées chez l’animal, les salicylates n'ont pas provoqué d'autres lésions organiques que des lésions rénales.

Au cours des études menées chez le rat, des effets fœtotoxiques et tératogènes ont été observés avec l'acide acétylsalicylique à des doses maternotoxiques. La pertinence clinique n’est pas connue car les doses utilisées au cours des études non cliniques sont beaucoup plus élevées (7 fois au moins) que les doses maximales recommandées dans les indications cardiovasculaires ciblées.

L’acide acétylsalicylique a été largement étudié sur le plan des effets mutagènes et cancérigènes. L’ensemble des résultats des études effectuées chez la souris et le rat n’a révélé aucun signe d’effet mutagène ou cancérigène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de pomme de terre, talc, triacétine, copolymère d'acide méthacrylique et d'éthylacrylate (1:1), alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), 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

30, 60 ou 90 comprimés gastro-résistants sous plaquette(s) (PVC/Aluminium).

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

ZENTIVA FRANCE

35 RUE DU VAL DE MARNE

75013 PARIS

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

- 34009 303 132 4 4 : 30 comprimés sous plaquette(s) (PVC/Aluminium).
- 34009 302 975 1 3 : 60 comprimés sous plaquette(s) (PVC/Aluminium).
- 34009 303 132 5 1 : 90 comprimés sous plaquette(s) (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.