ANSM - Mis à jour le : 10/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN 100 mg, comprimé gastrorésistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique..... 100 mg

Pour un comprimé gastrorésistant.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 60 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant blanc, rond, biconvexe d'environ 8,1 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN 100 mg, comprimé gastrorésistant 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 aiguë.
- 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 des accidents vasculaires cérébraux (AVC), à condition que des hémorragies intracérébrales aient été exclues.

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN 100 mg, comprimé gastrorésistant n'est pas recommandé dans les situations d'urgence.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 75 mg à 100 mg une fois 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 au moins 30 minutes avant le repas avec un verre d'eau plein. En raison de l'enrobage gastrorésistant, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés. L'enrobage prévient les effets irritants sur l'intestin.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité composés dérivés de l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Dosage de plus de **100** mg par jour : Grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) pour des doses d'aspirine supérieures à 100 mg par jour (voir rubrique 4.6).

- Antécédents d'asthme induit par l'administration d'acétylsalicylates ou de substances ayant une action similaire, en particulier 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 ; troubles de la coagulation, notamment hémophilie et thrombocytopénie.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Insuffisance rénale sévère.

- Insuffisance cardiaque sévère.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dosage de plus de 100 mg par jour :

Risque de mort fœtale

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).

Effets chez l'enfant à naitre

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).

En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN 75 mg et 100 mg, comprimé gastrorésistant ne sont pas destinés à être utilisés en tant qu'anti-inflammatoire, analgésique ou antipyrétique.

Recommandé pour une utilisation chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans. Ce médicament n'est pas recommandé chez les adolescents/enfants de moins de 16 ans sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques. L'acide acétylsalicylique peut être un facteur contribuant à provoquer un 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 la varicelle ou des symptômes pseudo-grippaux, ou en phase de rétablissement, ne doivent pas utiliser ce médicament. Lors de l'utilisation de ce produit, si des changements de comportement accompagnés de nausées et de vomissements surviennent, le patient doit consulter un médecin car ces symptômes peuvent constituer un signe précoce du syndrome de Reye, qui nécessite un traitement médical immédiat.

Il y a un risque accru d'hémorragie, particulièrement au cours ou après une intervention chirurgicale (y compris dans le cas d'interventions mineures, par exemple une extraction dentaire). A utiliser avec prudence avant une intervention chirurgicale, y compris une extraction dentaire. L'interruption temporaire du traitement peut être nécessaire.

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN n'est pas recommandé en cas de ménorragie car il peut aggraver les saignements menstruels.

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN doit être utilisé avec précaution en cas d'hypertension et en cas d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'épisodes hémorragiques, ou chez les patients recevant 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.

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée (contre-indiqué si sévère) ou chez les patients déshydratés, puisque l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Les tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'acide acétylsalicylique peut favoriser l'apparition d'un bronchospasme et de crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont asthme, rhume des foins, polypose nasale ou maladies respiratoires chroniques. Il en est de même pour les patients qui présentent également des réactions allergiques (réactions cutanées, démangeaisons ou urticaire par ex.) à d'autres substances.

Des réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Steven-Johnson et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été rapportées chez des patients recevant de l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8). ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

De rares cas d'ischémie myocardique aiguë avec ou sans infarctus du myocarde ont été rapportés dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité (syndrome de Kounis), chez des patients traités par l'acide acétylsalicylique. En cas de syndrome de Kounis confirmé, dû à l'acide acétylsalicylique, ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN doit être arrêté immédiatement.

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique. Parmi les effets indésirables les plus fréquents : saignements gastro-intestinaux et perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2). Si un traitement prolongé est nécessaire, les patients doivent être contrôlés régulièrement.

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

Un traitement concomitant de ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN avec d'autres médicaments susceptibles de modifier l'hémostase (c'est-à-dire des anticoagulants comme la warfarine, des agents thrombolytiques et des antiagrégants plaquettaires, des anti-inflammatoires et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) n'est pas recommandé, sauf en cas d'indication stricte, car cette association peut majorer le risque d'hémorragie (voir la rubrique 4.5). Si leur administration simultanée ne peut pas être évitée, une surveillance étroite des signes d'hémorragie est recommandée.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant qui pourrait augmenter le risque d'ulcère, tels que les corticostéroïdes par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et le déférasirox (voir rubrique 4.5).

Le risque de saignement gastro-intestinal peut aussi être augmenté par l'alcool (voir aussi 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).

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les personnes atteintes de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Le risque d'induction d'une hypoglycémie par les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline peut être potentialisé en cas de prise de ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN (voir rubrique 4.5).

Liés aux excipients

Ce médicament 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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Uricosuriques (par exemple probénécide, sulfinpyrazone)

Les salicylates inversent l'effet du probénécide et du sulfinpyrazone. 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 (dérivés de la coumarine comme 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, un traitement par acide acétylsalicylique ne doit pas être instauré dans les 24 premières heures qui suivent un traitement par altéplase chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral aigu. Une utilisation concomitante n'est donc pas recommandée.

+ Les agents antiplaquettaires (clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole ou cilostazole) et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS, telles que sertraline ou paroxétine)

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

+ Antidiabétiques (comme les sulfonylurées et l'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 les effets antihypertenseurs des diurétiques (comme le furosémide, la spironolactone, le canrénoate) et autres agents antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques). La pression artérielle doit être bien suivie.

Comme pour les autres AINS, l'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et bloqueurs des canaux calciques augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Les diurétiques de l'anse : risque d'insuffisance rénale aiguë suite une réduction du taux de filtration glomérulaire via l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales. L'hydratation du patient et le suivi de la fonction rénale au début du traitement sont recommandés. En cas d'association avec vérapamil, le temps de saignement doit être suivi.

+ Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

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

+ *Les corticoïdes systémiques*

Le risque d'ulcère gastro-intestinal et de saignements peut être augmenté lorsque l'acide acétylsalicylique et les corticostéroïdes sont co-administrés (voir rubrique 4.4).

Il peut être souhaitable d'envisager l'utilisation d'un gastro-protecteur chez les patients sous acide acétylsalicylique et corticostéroïdes, en particulier s'ils sont plus âgés. Une utilisation concomitante n'est donc pas recommandée.

+ *Méthotrexate (utilisé à des posologies 15 mg / semaine)*

L'association méthotrexate et 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 du traitement par cette 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 (à des posologies > 15 mg /semaine) avec l'acide acétylsalicylique est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

+ *Les autres AINS*

Augmentation du risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux dû à des effets synergiques. Si une utilisation concomitante s'avère nécessaire, le cas échéant, l'utilisation d'un gastro-protecteur pourra être envisagée pour le traitement prophylactique des lésions gastro-intestinales induites par les AINS.

+ *Ibuprofène*

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. Cependant, 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).

+ *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 médicaments et de l'acide acétylsalicylique.

+ *Valproate*

L'acide acétylsalicylique diminue la fixation du valproate à l'albumine sérique, ce qui augmente ses concentrations plasmatiques libres à l'état d'équilibre. Les taux de valproate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant l'administration concomitante.

+ *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 non liée et, par conséquent, l'effet thérapeutique, ne semble pas être significativement modifiés.

+ *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'aspirine à faible dose pour la cardioprotection.

La prudence est de mise chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, car une anémie hémolytique peut survenir.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Faibles doses, inférieures ou égales à 100 mg par jour :

Les études cliniques montrent que des doses allant jusqu'à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :

L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses.

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale) : un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de constriction du canal artériel (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

- En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

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

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

Allaitement

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

Certains éléments indiquent que les médicaments qui inhibent la synthèse de la cyclooxygénase/prostaglandine peuvent affecter la fertilité féminine par le biais d'un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement.

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

L'acide acétylsalicylique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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.

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, 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).

	Fréquent (> 1/100, 1/10)	**Peu fréquent** (> 1/1 000, 1/100)	**Rare** (> 1/10 000, 1/1 000)	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation du risque hémorragique*		Thrombopénie, agranulocytose, anémie aplasique	
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité, angiœdème, œdème allergique, réactions anaphylactiques, choc compris.	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperuricémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux			Hémorragie intracrânienne	Maux de tête, vertiges,
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Baisse de l'acuité auditive, acouphènes.
Affections vasculaires			Vascularite hémorragique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, rhinite	Bronchospasme, crise d'asthme,	
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées.	Hémorragies gastro-intestinales sévères	Hémorragies gastro-intestinales sévères.
Affections hépatobiliaires			Syndrome de Reye	Insuffisance hépatique, taux élevés d'enzymes hépatiques.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions allergiques (urticaire)	Syndrome de Steven-Johnsons, syndrome de Lyell, purpura, érythème noueux, érythème polymorphe.	
Affections du rein et des voies urinaires				Altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë.

	Fréquent (> 1/100, 1/10)	Peu fréquent (> 1/1 000, 1/100)	Rare (> 1/10 000, 1/1 000)	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein			Ménorragie	
Affections cardiaques				Syndrome de Kounis**

***Augmentation du risque hémorragique**

Des cas d'hémorragie avec un temps de saignement prolongé comme épistaxis, saignement gingival. Les symptômes peuvent persister pendant une période de 4 à 8 jours après l'arrêt du traitement par l'acide acétylsalicylique. En conséquence, il peut y avoir un risque accru de saignements pendant les interventions chirurgicales.

**Ischémie myocardique aiguë avec ou sans infarctus du myocarde dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité, voir 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 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.

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 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 de comprimés gastrorésistants d'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE BIOGARAN, les concentrations plasmatiques maximales en acide acétylsalicylique et en acide salicylique sont atteintes après environ 3,5 heures et 4,5 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-dépendant, 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, silice colloïdale anhydre, amidon de pomme de terre.

Pelliculage du comprimé : talc, triacétine, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle.

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 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/Aluminium).

Boîtes de 30 ou 90 comprimés gastrorésistants.

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 302 891 2 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 894 5 7 : 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.