

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 11/01/2019

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ANTIGRIPPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL, comprimé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique.....	500,00 mg
Acide ascorbique enrobé (*).....	104,00 mg
Correspondant à acide ascorbique.....	100,00 mg
Caféine.....	10,00 mg
Correspondant à caféine anhydre.....	9,15 mg

Pour un comprimé de 730 mg.

(\*) *Composition de l'acide ascorbique enrobé*

Acide ascorbique enrobé d'environ 4 pour cent d'éthylcellulose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des affections douloureuses et des affections fébriles.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

#### **Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles**

##### Population pédiatrique

Réservé à l'adulte et aux enfants de plus de 50 kg (soit environ 15 ans).

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

##### Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir de 15 ans)

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'aspirine, soit 6 comprimés par jour.

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

##### Pour les sujets âgés

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'aspirine, soit 4 comprimés par jour.

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.

## **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau.

## **Fréquence d'administration**

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Les prises doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit**, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.

## **Durée de traitement**

Le patient doit être informé de ne pas utiliser l'acide acétylsalicylique plus de 3 jours en cas de fièvre et de 5 jours en cas de douleurs sans l'avis d'un médecin ou d'un dentiste.

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour, (voir rubrique 4.6).
- Ulcère gastroduodéal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5) et pour des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).
- En association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique 4.5).

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées.
- L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous

contrôle médical.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
  - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite,
  - insuffisance rénale ou hépatique,
  - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué,
  - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5).

En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire).
- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).
- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.
- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique 4.5),
  - les anticoagulants oraux, pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique 4.5),
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique,
  - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien),
  - glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise e/ou ? 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5),
  - héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées: doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (? 1g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique,
  - pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min),
  - la ticlopidine,
  - les uricosuriques (voir rubrique 4.5).

- o l'acétazolamide
- o l'anagrelide,
- o le défibrotide,
- o les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants,
- o l'énoxacine.

Des réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Steven-Johnson, ont rarement été rapportées chez des patients recevant de l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8). ANTIGRIPPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

En raison d'un effet légèrement stimulant dû à la présence de vitamine C et de caféine, il est souhaitable de ne pas prendre ce médicament en fin de journée.

### **Population pédiatrique**

Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué.

En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

Les comprimés à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 50 kg pour l'indication « douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles ». Il existe pour ces enfants des dosages mieux adaptés.

Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.

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

### **Liées à l'acide acétylsalicylique**

#### **Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire**

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions du fait de leur propriétés antiagrégantes plaquettaires (l'abciximab (c 7e3b fab), l'aspirine (acide acétylsalicylique), le cangrelor, le clopidogrel, l'epoprostenol, l'epitifibatide, l'éribuline, l'iloprost et l'iloprost trometamol, le prasugrel, la protéine C activée recombinante, la protéine C humaine, le ticagrelor, la ticlopidine, le tirofiban et le treprostinil).

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

### **Associations contre-indiquées**

**(Voir rubrique 4.3)**

- **Anticoagulants oraux**

Pour des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

- **Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Pour des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

## **Associations déconseillées**

(Voir rubrique 4.4)

- **Acetazolamide**

Majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.

- **Anagrelide**

Majoration des évènements hémorragiques.

- **Anticoagulants oraux**

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

Pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

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

- **Défibrotide**

Risque hémorragique accru.

- **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour).

Majoration du risque hémorragique.

- **Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé)**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

- **Pemetrexed**

Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour).

- **Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)**

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

- **Ticlopidine**

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

- **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants**

Diminution de l'absorption de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à distance de l'acide acétylsalicylique (plus de 2 heures si possible).

### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Cobimétinib**

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

- **Ibrutinib**

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Diurétiques**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour): insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg /semaine**

Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour). Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

- **Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine**

Pour des doses antiagréantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour). Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

- **Pemetrexed**

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

- **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants**

Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à distance de l'acide acétylsalicylique (plus de 2 heures si possible).

- **Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

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

Surveillance clinique.

### Associations à prendre en compte

- **Anticoagulants oraux**

Pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).

Augmentation du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastroduodéal.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Deferasirox**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)**

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration du risque hémorragique.

- **Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé**

Pour des doses anti-agrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.

- **Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses préventives**

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)**

Augmentation du risque hémorragique.

- **Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques**

Augmentation du risque hémorragique.

- **Pentoxifylline**

Augmentation du risque hémorragique.

- **Thrombolytiques**

Augmentation du risque hémorragique.

### Liées à la caféine

#### Associations déconseillées

- **Enoxacine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine pouvant entraîner excitation et hallucination par diminution de son métabolisme hépatique.

#### Associations à prendre en compte

- **Ciprofloxacine, norfloxacine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine par diminution de son métabolisme hépatique.

- **Lithium**

En cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine, risque d'augmentation de la lithémie.

- **Mexiletine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine par diminution de son métabolisme hépatique par la mexiletine.

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Stiripentol**

Augmentation possible des concentrations plasmatiques de caféine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la caféine.

- **Dipyridamole (par voie injectable)**

Réduction de l'effet vasodilatateur du dipyridamole par la caféine. Interrompre un traitement à base de caféine au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyridamole et éviter la consommation de café, thé, chocolat ou cola dans les 24 heures qui précèdent le test.

### Liées à l'acide ascorbique

#### Associations à prendre en compte

- **Ciclosporine**

Risque de diminution des concentrations sanguines de la ciclosporine, notamment en cas d'association avec la vitamine E.

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Défériprone**

Par extrapolation à partir de l'interaction avec la déféroxamine : avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV, risque d'anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C).

## • Déféroxamine

Avec l'acide ascorbique à fortes doses et par voie IV : anomalies de la fonction cardiaque, voire insuffisance cardiaque aiguë (en général réversible à l'arrêt de la vitamine C). En cas d'hémocromatose, ne donner de la vitamine C qu'après avoir commencé le traitement par la déféroxamine. Surveiller la fonction cardiaque en cas d'association.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Lié à l'acide acétylsalicylique

#### Grossesse

D'une façon générale, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être prescrit au cours de la grossesse.

#### *Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour*

Les études cliniques montrent que des doses inférieures 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*

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 fausse-couche, 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 du traitement. 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 embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines 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.

Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois (5 mois révolus), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire).
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

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

- 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.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).

#### Allaitement

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

### Lié à la caféine

#### Grossesse

Les études épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif dû à la caféine. En fin de grossesse à fortes doses, la caféine est susceptible de provoquer une arythmie cardiaque fœtale ou néonatale. En conséquence, l'utilisation de la caféine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

### **Allaitement**

La caféine passe dans le lait maternel et la concentration maximale s'observe 1 à 2 heures après la prise. La demi-vie de la caféine est considérablement augmentée chez le nouveau-né allaité, d'un facteur 15 environ.

Des doses répétées et importantes de caféine peuvent provoquer l'apparition d'agitation et d'irritabilité chez l'enfant allaité.

La dose maximale de caféine, susceptible de ne pas avoir de retentissement chez l'enfant, est de 100 à 200 mg par jour environ (soit une à deux tasses de café).

En conséquence :

- si la prise de ce médicament apparaît indispensable, il convient de ne pas dépasser cette dose, apports alimentaires inclus, tout en espaçant les prises au maximum ;
- le médicament sera pris juste après la tétée.

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

ANTIGRIPPINE A L'ASPIRINE ETAT GRIPPAL, comprimé n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

#### **Effets gastro-intestinaux :**

- douleurs abdominales,
- hémorragies digestives patentes, (hématémèse, mélaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée.
- ulcères gastriques et perforations.

#### **Effets sur le système nerveux central :**

- céphalées, vertiges,
- sensation de baisse de l'acuité auditive,
- bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

#### **Effets hématologiques :**

- Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

#### **Réaction d'hypersensibilité :**

- Urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Syndrome de Stevens-Johnson

#### **Syndrome de Reye (voir rubrique 4.4).**

## 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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 4.9. Surdosage

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

### Symptômes

- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.

Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

### Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Décontamination digestive et administration de charbon activé.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves.
- Traitement symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, code ATC : N02BA01.**

### Mécanisme d'action

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.

L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A<sub>2</sub>.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Acide acétylsalicylique

#### Absorption

L'acide acétylsalicylique est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale.

Les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes.

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique.

L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

## **Distribution**

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus. Ils traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel.

L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %).

La demi-vie plasmatique est de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique, de 2 à 4 h pour l'acide salicylique.

## **Métabolisme**

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide ainsi que sous forme d'acide salicylurique et d'acide gentésique.

## **Acide ascorbique**

L'absorption digestive de la vitamine C est bonne. En cas d'apport supérieur aux besoins, l'excès est éliminé par voie urinaire.

## **Caféine**

La caféine est rapidement et complètement absorbée.

La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte entre quelques minutes et 1 heure après l'ingestion. Elle est métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Potentiel mutagène et cancérigène.

L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène.

Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérigène de l'acide acétylsalicylique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Amidon de pomme de terre, cellulose microcristalline, silice colloïdale hydrophobe, diméticone.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

10 ou 20 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**LABORATOIRES OMEGA PHARMA FRANCE**

20 RUE ANDRE GIDE

92320 CHATILLON

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

- 34009 324 470 2 2 : 10 comprimés
- 34009 336 878 1 6 : 20 comprimés

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{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.