RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 18/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique..... 500 mg

Pour un comprimé effervescent.

Excipients à effet notoire : un comprimé contient 10 mg d'aspartam (source de phénylalanine) (E951), 389 mg de sodium, et dans l'arôme, des traces d'alcool benzylique et d'anhydride sulfureux (E220).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant.
- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chez l'adulte.

Cette présentation est **RÉSERVÉE À L'ADULTE ET À L'ENFANT à partir de 30 kg** (environ 9 ans) dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Cette présentation est **RÉSERVÉE À L'ADULTE ET À L'ENFANT à partir de 20 kg** pour les affections rhumatismales.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :

Population pédiatrique

- Chez **l'enfant de 30 à 50 kg** (environ 9 à 15 ans) :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc 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.

o Pour les enfants ayant un poids de **30 à 40 kg** (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**.

o Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

- Pour les **adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) :

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

La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent 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 effervescents à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**.

- Affections rhumatismales :

Population pédiatrique

Cette présentation est réservée à l'enfant à partir de 20 kg : 50 mg/kg à 100 mg/kg **maximum** par jour à répartir en 4 à 6 prises espacées de 4 heures minimum.

Adultes :

3 à 6 g **maximum** par jour à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum.

- Pour les **sujets âgés** :

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

La posologie usuelle est de 1 comprimé effervescent 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 effervescents à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**.

Mode d'administration

Voie orale.
Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un grand verre d'eau.

Fréquence d'administration

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

- Chez l'enfant (de 30 à 50 kg, soit environ de 9 ans à 15 ans), elles 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.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

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 à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés).
Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
Risque hémorragique.
Insuffisance hépatique sévère.
Insuffisance rénale sévère.
Insuffisance cardiaque sévère.

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)

En association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5) 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.

En association avec les 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 chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent 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
ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent 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).
ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent 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), ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

- L'utilisation concomitante d'ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

- En cas d'association d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.

- La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

- 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.

- *Sujets âgés :* Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir ci-dessous). Les fonctions rénales, hépatiques et cardiaques doivent être étroitement surveillées.

- Une attention particulière est requise chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

- 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.

- 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.

- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :
    - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite,
    - chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiovasculaire, car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale aiguë,
    - 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),
    - utilisation d'un stérilet.

- *Hémorragies gastro-intestinales, ulcérations et perforations :* Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement associé et protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement associé par de faibles doses d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, en particulier s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique, l'anagrélide, le cobimétinib, le déférasirox, le défibrotide, les héparines, l'ibrutinib, les médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques, le nicorandil et les thrombolytiques (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

- Les comprimés effervescents à 500 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 30 kg pour l'indication "douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles" et à l'enfant de moins de 20 kg pour l'indication "affections rhumatismales". Il existe pour ces enfants des dosages mieux adaptés.

- Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des nécrolyses épidermiques toxiques ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables chez les patients semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

- Compte-tenu de l'effet antiagrégant 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.

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

- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

- Ce médicament contient 10 mg d'aspartam (E951) par comprimé effervescent. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

- Ce médicament contient 389 mg de sodium par comprimé effervescent, équivalent à 19,5 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. La posologie quotidienne maximale de ce produit (6 comprimés effervescents) est équivalente à 117 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent a une teneur élevée en sodium. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.

- Ce médicament contient des traces d'alcool benzylique par comprimé effervescent. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. En raison d'un risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique), des précautions doivent être prises chez les femmes enceintes et allaitantes, et chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

- Ce médicament contient des traces d'anhydride sulfureux (E220) par comprimé effervescent. Peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec :
  - l'acétazolamide,
  - l'anagrélide,
  - 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 gastroduodénal,
  - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal (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 dans les syndromes coronariens aigus),
  - le défibrotide,
  - les glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone) pour des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5),
  - les héparines (doses curatives et/ou sujet âgé) pour des doses anti-inflammatoires (? 1 g 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,
  - le nicorandil,
  - le pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.2),
  - le probénécide,
  - le ticagrélor,
  - la ticlopidine (voir rubrique 4.5).

- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (voir rubrique 4.5) :
  - Anticoagulants oraux et aspirine à faibles doses,

o Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine à fortes doses (supérieures à 3g/j),

o Antiagrégants plaquettaires, cobimétinib, déférasirox, diurétiques et aspirine à fortes doses (supérieures à 3g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), héparines parentérales, ibrutinib, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II (pour l'aspirine à fortes doses, supérieures à 3 g/j), méthotrexate (à doses inférieures à 20 mg/semaine), pemetrexed et ticagrélor.

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

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire

Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine et les AINS, le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, le tirofiban et la ticlopidine.

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 régulière, clinique et biologique.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ **Anticoagulants oraux**

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

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

+ **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)

+ **Acétazolamide**

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.

+ **Anagrélide**

Majoration des évènements hémorragiques.

+ **Anticoagulants oraux**

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

Majoration du risque hémorragique.

+ **Anticoagulants oraux**

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal.

Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

+ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Pour des doses anti-inflammatoires (? 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.

+ **Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ **Défibrotide**

Risque hémorragique accru.

+ **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)**

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

Majoration du risque hémorragique.

+ **Héparines (doses curatives et/ou sujet âgé)**

Pour des doses anti-inflammatoires (? 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).

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.

+ **Nicorandil**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ **Pemetrexed**

Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.2), 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).

+ **Probénécide**

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

+ **Ticagrélor (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ **Ticlopidine**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

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

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, Inhibiteurs de l’enzyme de conversion**

Pour des doses anti-inflammatoires (? 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).

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), 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 et régulièrement pendant l’association.

+ **Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

+ **Cobimétinib**

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique.

+ **Diurétiques**

Pour des doses anti-inflammatoires (? 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).

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, avec une fonction rénale altérée), 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 et régulièrement pendant l’association.

+ **Ibrutinib**

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique.

+ **Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales 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 d'acide acétylsalicylique (? 500 mg par prise et/ou < 3 g 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.

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

Pour des doses antiagrégantes 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).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ **Ticagrélor (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

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

Diminution de l'absorption de l'acide acétylsalicylique.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de l'acide acétylsalicylique (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ **Anticoagulants oraux**

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour).

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

+ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ **Déférasirox**

Pour des doses anti-inflammatoires (? 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)**

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

Majoration du risque hémorragique.

+ **Héparines (doses curatives et/ou sujet âgé)**

Pour des doses antiagrégantes 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 (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 de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, 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**

Augmentation du risque hémorragique.

+ **Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques**

Augmentation du risque hémorragique.

+ **Thrombolytiques**

Augmentation du risque hémorragique.

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 **ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent**, 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, **ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent 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 ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent 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

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

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine, en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé

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

ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Infections et infestations

- Syndrome de Reye (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatique

- 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.

- Hémorragie cérébrale et hémorragie intracrânienne.

Affections du système immunitaire

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

Affections du système nerveux

- Céphalées, vertiges,
- sensation de baisse de l'acuité auditive,
- bourdonnements d'oreille,

qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Affections cardiaques et affections vasculaires

- Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Affections gastro-intestinales

- Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier

chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, melæna, hématémèse, stomatite ulcérative, exacerbation d'une rectocolite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

o Réactions bulleuses incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (très rare).

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

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-ANILIDES, code ATC : N02BA01

(N : Système nerveux central)

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_2.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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.

Biotransformation - Elimination

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.

5.3. Données de sécurité préclinique

Potentiel mutagène et cancérogène.

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 cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, citrate monosodique anhydre, carbonate de sodium anhydre, aspartam (E951), polyvidone, polyvinylpyrrolidone, arôme orange (dont des traces d'alcool benzylique et d'anhydride sulfureux (E220)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous film thermosoudé (aluminium/PE) ; boîte de 20 ou 32.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

UPSA SAS
3, RUE JOSEPH MONIER
92500 RUEIL MALMAISON

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 34009 335 151 0 2 : 20 comprimés sous film thermosoudé (aluminium/PE).
- 34009 335 152 7 0 : 32 comprimés sous film thermosoudé (aluminium/PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.