ANSM - Mis à jour le : 11/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétylsalicylate de DL-Lysine..... 288 mg
Quantité correspondant à acide acétylsalicylique..... 160 mg

Pour un sachet.

Excipient(s) à effet notoire : Lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée (cf. rubrique 5.1).

Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.

Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque (cf. rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament ne sera administré que sur prescription médicale.

Réservé à l'adulte. Voie orale.

Dans les situations d'urgence

Dans les situations d'urgence cardiologique (phase aiguë de l'infarctus du myocarde, angor instable) le traitement sera entrepris le plus rapidement possible après l'accident inaugural, à doses élevées et de préférence avec une forme d'absorption rapide (cf. 5.1).

La posologie recommandée est de 200 à 330 mg le premier jour, soit 2 sachets de KARDEGIC 160 mg par jour, à débuter le plus précocement possible.

Le traitement sera ensuite poursuivi à la posologie d'entretien.

Dans les situations d'urgence neurologique, dans les 48 heures suivant l'installation des signes d'infarctus cérébral, le traitement pourra être instauré à la posologie de 1 sachet par jour et de

préférence avec une forme d'absorption rapide.

En traitement chronique, en dehors des situations d'urgence

La posologie recommandée en traitement chronique est de 1 sachet par jour.

Verser le contenu du sachet dans un grand verre. Ajouter de l'eau. Une dissolution totale est obtenue rapidement.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active (l'acide acétylsalicylique) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée).

- Asthme ou antécédents d'asthme avec ou sans polypes nasaux induit par les salicylés ou les substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Ulcère gastroduodénal en évolution, antécédent d'hémorragie gastrique ou de perforation après un traitement par l'acide acétylsalicylique ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien.

- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.

- Patients atteints d'une mastocytose, chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris les chocs circulatoires avec bouffées vasomotrices, hypotension, tachycardie et des vomissements).

- Risque hémorragique.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine 30ml/min).

- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

- Posologies supérieures à 100 mg/jour au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale

KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet 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

KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet 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).

KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet 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), KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

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

Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le nicorandil et les AINS incluant l’acide acétylsalicylique, il y a un risque augmenté de complications graves telles que la survenue d’ulcérations gastro-intestinales, de perforations et d’hémorragies. Ainsi, il convient d’être prudent si de l’acide acétylsalicylique ou des AINS sont pris en même temps que le nicorandil (voir rubrique 4.5).

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :

- antécédents d’ulcère gastroduodénal, d’hémorragie digestive ou de gastrite,
- insuffisance rénale légère à modérée (l’acide acétylsalicylique étant contre indiqué en cas d’insuffisance rénale sévère, voir rubrique 4.3),
- insuffisance hépatique légère à modérée (l’acide acétylsalicylique étant contre indiqué en cas d’insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3),
- 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 (voir rubrique 4.3),
- 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 des symptômes préalables ou d’antécédents.

Le risque relatif augmente avec la dose, chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, les sujets utilisant des AINS concomitants, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclooxygénase 2), les sujets ayant des antécédents d’ulcères gastriques notamment en cas de complications de type hémorragie ou perforation et le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5). En cas d’hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

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). La durée de l’interruption du traitement avant l’intervention doit être déterminée au cas par cas.

Le traitement concomitant par la lévothyroxine et les salicylés doit être évité. Les salicylés peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines porteuses et ainsi produire une augmentation initiale temporaire des hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une réduction globale du taux d'hormones thyroïdiennes totales. Par conséquent, en cas de prise concomitante de lévothyroxine et de salicylés, les taux d’hormones thyroïdiennes doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

Chez les patients hypertendus traités par AAS, la pression artérielle doit être bien contrôlée, compte-tenu de l’augmentation du risque vasculaire cérébral hémorragique chez les patients hypertendus non contrôlés.

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 strict.

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. KARDEGIC ne doit pas être administré aux enfants et adolescents (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).

La prise concomitante d'acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes plaquettaires est déconseillée avec (voir rubrique 4.5) :

- l'anagrélide,
- les anticoagulants oraux, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal,
- le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus),
- le défibrotide,
- le nicorandil,
- la ticlopidine,
- le ticagrélor (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus),
- le probénécide,
- la lévothyroxine.

La prise d'alcool peut augmenter le risque de lésions gastro-intestinales et prolonger le temps de saignement lors d'une prise concomitante avec de l'acide acétylsalicylique. Ainsi, les patients traités avec de l'acide acétylsalicylique doivent faire preuve de prudence lors de la consommation de boissons alcoolisées jusqu'à 36 heures suivant la prise du traitement.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'acide acétylsalicylique, le cilostazol, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'epoprostenol, l'iloprost, le trometamol, le prasugrel, le ticagrélor.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à tout autre médicament augmentant les risques de saignement par effet

additif (héparine et molécules apparentées, anticoagulants oraux et autres thrombolytiques). Ces associations doivent être prises en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations déconseillées

- Anticoagulants oraux : Aspirine à des doses antiagrégantes et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal : majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

- Ticlopidine : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

- Clopidogrel, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

- Ticagrélor, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus : majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

- Probénécide : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

- Anagrélide : majoration des événements hémorragiques.

- Défibrotide : risque hémorragique accru.

- Nicorandil : Majoration du risque de complications gastrointestinales sévères (ulcération, perforation, hémorragie).

- Acétazolamide : Augmentation du risque de toxicité de l'acide acétylsalicylique (vomissements, tachycardie, hyperpnée, confusion mentale) ou de l'acétazolamide (fatigue, léthargie, somnolence, confusion, acidose métabolique hyperchlorémique).

- Lévothyroxine : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g/jour, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines porteuses et ainsi entraîner une augmentation initiale transitoire des hormones thyroïdiennes libres, suivie d'une diminution globale des taux d'hormones thyroïdiennes totales. Par conséquent, les taux d'hormones thyroïdiennes doivent être surveillés (voir rubrique 4.4).

- Pémétrexed : en cas de fonction rénale faible à modérée (entre 45 ml/min et 80ml/min), risque de majoration de la toxicité du pémétrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires). Surveillance clinique étroite de la toxicité du pémétrexed.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Méthotrexate (aux doses > 20 mg/semaine) : Aspirine à des doses antiagrégantes : 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.

- Cobimetinib : majoration du risque hémorragique. Surveillance clinique.

- Topiques gastro-intestinaux, antiacide et adsorbants : diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).

- 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.

- Ibrutinib : augmentation du risque hémorragique.

- 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.

- Acide valproïque : Diminution possible de la liaison protéique de l'acide valproïque et inhibition du métabolisme de l'acide valproïque entraînant une augmentation des taux sériques d'acide valproïque total et libre. Surveillance clinique étroite des taux de valproate.

- Ténofovir (fumarate de ténofovir disoproxil) : Augmentation possible du risque d'insuffisance rénale, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal. La fonction rénale doit être surveillée de manière adéquate.

Associations à prendre en compte

- Anticoagulants oraux : Aspirine à des doses antiagrégantes : majoration du risque hémorragique.

- Thrombolytiques : augmentation du risque hémorragique.

- Héparines (doses curatives et/ou sujet âgé) : Aspirine à des doses antiagrégantes : 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.

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Aspirine à doses antiagrégantes : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques : majoration du risque hémorragique.

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : majoration du risque hémorragique.

- Antidiabétiques (en particulier sulfonylurées) et l'insuline : Potentialisation de l'effet antidiabétique.

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : A des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) : majoration du risque hémorragique ; réduction des taux sanguins de salicylates pendant le traitement par corticostéroïdes et risque de surdosage en salicylates après le sevrage.

- Métamizole : Réduction possible de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lors d'une prise concomitante. A utiliser avec prudence chez les patients prenant de faibles doses d'acide acétylsalicylique en prévention cardiovasculaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les études cliniques indiquent que l'utilisation de doses allant jusqu'à 100 mg/jour pour un usage obstétrique restreint, nécessitant une surveillance spécialisée, parait sûre.

Doses supérieures à 100 mg/jour et jusqu'à 500 mg/jour :

L'expérience clinique est insuffisante concernant l'utilisation de posologies au-delà de 100 mg/jour jusqu'à 500 mg/jour. Par conséquent, les recommandations ci-dessous concernant les doses de 500 mg/jour et plus s'appliquent également à cette gamme de 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 **KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet**, 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, **KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet 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 KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer négativement l'évolution de la grossesse et/ou le développement embryonnaire et foetal.

A partir de la 20ème semaine de grossesse, l'utilisation de KARDEGIC peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. Ce phénomène peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés à

la suite d'un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux ayant disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, KARDEGIC ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité absolue. Si KARDEGIC est utilisé par une femme qui tente de concevoir, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à KARDEGIC pendant plusieurs jours à partir de la 20ème semaine de gestation. L'administration de KARDEGIC doit être interrompue en cas d'oligohydramnios ou de constriction du canal artériel.

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

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

La mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à :

- un allongement éventuel du temps de saignement, à un effet antiagrégant plaquettaire pouvant survenir même à très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail allongé ou retardé.

Par conséquent, l'acide acétylsalicylique à des doses supérieures à 100 mg/jour est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3). Les doses inférieures ou égales à 100 mg/jour ne peuvent être utilisées que sous surveillance obstétricale stricte.

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables ne peut être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Effets hématologiques :

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

- Des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes peuvent également survenir. Dans certains cas, le pronostic vital peut être engagé. Une hémorragie intracrânienne peut être fatale, en particulier chez les sujets âgés.

- Thrombopénie, pancytopénie, bicytopénie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie.

- Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (voir rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire

- Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- L'AAS à faible dose peut réduire l'excrétion de l'acide urique, ce qui peut aboutir à une crise de goutte chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux central

- Bourdonnements d'oreille qui peuvent apparaître lors des traitements à long terme avec des doses élevées et qui sont habituellement la marque d'un surdosage (voir rubrique 4.9).

- Sensation de baisse de l'acuité auditive qui constitue généralement le premier signe d'un surdosage, voir rubrique 4.9,

- Céphalées, sensation vertigineuse, qui peuvent apparaître lors des traitements à long terme avec des doses élevées. En cas de vertiges, le traitement doit être arrêté immédiatement.

- Hémorragie intracrânienne pouvant être fatale, en particulier chez les sujets âgés.

Affections cardiaques

- Syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections vasculaires

- Vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein.

- Hémorragies pouvant être fatales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Œdème pulmonaire non cardiogénique possible en cas d'utilisation au long cours qui peut également apparaître dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité liée à l'acide acétylsalicylique.

- Bronchospasme et asthme.

Affections gastro-intestinales

- Troubles du tube digestif haut : des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité ont été rapportés. Des lésions telles qu'une œsophagite, une ulcération œsophagienne, une gastrite érosive, une duodénite érosive, un ulcère gastrique ou duodénal voire une perforation digestive sont décrits, pouvant être à l'origine d'un saignement. Ce saignement digestif peut provoquer une anémie aiguë ou chronique.

- Des troubles du tube digestif bas de type ulcères de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du gros intestin (côlon, rectum), colite et perforation intestinale ont également été décrits ; ainsi que la formation de sténoses intestinales en diaphragme à une fréquence indéterminée [a].

- La toxicité digestive de l'AAS est dose-dépendante et existe dès la dose 75 mg. La prise prolongée d'aspirine peut induire une gastrite, des érosions gastroduodénales ou l'extension de lésions ulcéreuses préexistantes. L'hémorragie qui peut apparaître est aggravée par l'action anti-thrombotique de l'aspirine ; le saignement peut être asymptomatique (hématémèse et méléna sont rares) ; plus fréquemment on observe une anémie chronique.

  Ces réactions peuvent se produire chez les patients avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents gastro-intestinaux graves.

- Pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.

Affections hépatobiliaires

- Elévations des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire.

- Hépatite chronique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Urticaire, réactions cutanées.

- Erythème pigmenté fixe.

Affections du rein et des voies urinaires

- Insuffisance rénale.

Affections des organes reproducteurs et du sein

- Hématospermie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Syndrome de Reye (en particulier chez les enfants et les adolescents avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) - voir rubrique 4.4).

- Des œdèmes ont été rapportés pour des doses élevées (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.

[a] La formation de sténoses intestinales en diaphragme a été rapportée à la suite d'une utilisation chronique.

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

Le surdosage est peu probable en raison de la faible quantité d'acide acétylsalicylique présente dans KARDEGIC. Toutefois des cas d'intoxication (surdosage accidentel) chez les très jeunes enfants ou le surdosage thérapeutique chez les sujets âgés peuvent se présenter comme décrits ci-dessous.

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 cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Un œdème pulmonaire non cardiogénique menaçant le pronostic vital peut survenir en cas de surdosage aigu et chronique avec l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8).

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 : ANTITHROMBOTIQUE/INHIBITEUR DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE, HEPARINE EXCLUE (code ATC : B01AC06).

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

Des doses répétées de 20 à 325-330 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Au-delà de 325-330 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique.

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 arrêt du traitement.

A la posologie recommandée, l'aspirine réduit la synthèse de prostacycline endothéliale, mais la signification clinique de cette action est obscure et moins importante en pratique qu'en théorie semble-t-il.

L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Aux faibles doses, un effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine s'observe après un délai de 48 à 72 heures, alors qu'à plus fortes doses (300 à 330 mg) et avec une forme d'absorption rapide, l'effet antiagrégant plaquettaire apparaît plus rapidement, ce qui justifie l'utilisation de plus fortes doses et de formes à absorption rapide dans les situations d'urgence cardiologique (voir rubrique 4.2).

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude réalisée avec une dose unique de 400 mg d'ibuprofène pris 8 heures avant ou dans les 30 minutes après la prise de 81 mg d'aspirine à libération immédiate a montré une diminution de l'effet de l'aspirine sur la formation de la thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 4.5).

Six études de prévention primaire (aspirine versus placebo) ont été effectuées chez des personnes à risque cardiovasculaire généralement faible à modéré. La méta-analyse de ces 6 études a montré une diminution significative des événements cardiovasculaires (de l'ordre de 3 pour 1000) au prix d'une tendance à l'augmentation des accidents hémorragiques graves (estimés à 2 pour 1000). Cependant, les populations des études incluses dans la méta-analyse sont trop hétérogènes pour permettre de déterminer chez quels patients l'aspirine a un rapport bénéfice risque favorable en prévention primaire. Le bénéfice éventuel du traitement par l'aspirine en prévention primaire chez les sujets à haut risque devrait donc être mis en balance avec l'augmentation du risque hémorragique, en particulier chez le sujet âgé où ce risque hémorragique est augmenté.

Une étude randomisée (Etude CLIPS), en double aveugle, d'une durée de 2 ans, a comparé l'efficacité de l'aspirine (à la dose de 100 mg) associée à de fortes doses d'antioxydant (600 mg de vitamine E associée à 250 mg de vitamine C et 20 mg de béta-carotène) à un placébo chez des patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) de stade I ou II. Le critère de jugement principal (critère combiné) était l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals (IDM, AVC, embolie pulmonaire), ainsi que les ischémies des membres inférieurs. 366 patients (185 patients dans le groupe aspirine et 181 sous placebo) ont

été inclus. Les résultats montrent que l'aspirine réduit significativement le risque d'accidents vasculaires de 58 % [p=0,013 ou HR=0,42 (IC 95 % : 0,21-0,83)].

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration de 2002 a évalué l'effet d'un traitement antiagrégant plaquettaire comparé à celui de l'absence d'un tel traitement dans 195 essais randomisés rassemblant 135 640 patients à haut risque vasculaire. Les résultats montrent sous traitement AAP une diminution significative (p 0,0001) d'environ 22 % du risque d'événements vasculaires graves (infarctus du myocarde [IDM] non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire) et une diminution significative (p 0,0001) de toutes les composantes de ce critère de jugement, dans toutes les catégories de patients concernés (antécédents d'IDM, IDM aigu, antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC, autres patients à haut risque).

Une mise à jour de la méta-analyse de l'ATC 2002, restreinte aux essais évaluant l'efficacité de l'aspirine seule a regroupé 46 études ayant inclus 87654 patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée (maladie coronarienne, cérébrovasculaire, AOMI). Les résultats de cette méta-analyse montrent que l'aspirine apporte un bénéfice sur la survenue d'événements vasculaires (21 %, p 0,0001), d'infarctus non mortel (40 %, p 0,0001), d'AVC non mortel (22 %, p 0,0001) et de mortalité toutes causes (14 %, p 0,0001). Le risque de saignement majeur est augmenté significativement par l'aspirine de 87 % (p 0,0001). Dans la catégorie des patients présentant une AOMI (7 études - *dont l'étude CLIPS* – incluant 1710 patients), l'aspirine a réduit significativement le risque d'événement vasculaire de 50 % (p = 0,01) et d'AVC non mortel de 74 %. Les différences sur les autres critères de jugement n'étaient pas significatives.

16 études randomisées de prévention des accidents vasculaires cérébraux par une thérapie antithrombotique ont été réalisées chez 9874 patients ayant une fibrillation auriculaire. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que l'aspirine était moins efficace que la warfarine mais néanmoins plus efficace que le placebo (réduction des accidents cérébrovasculaires de 22 % pour l'aspirine [IC 95 % : 2 %-38 %] contre 62 % pour la warfarine [IC 95 % : 48 %-72 %]).

Le traitement par aspirine est à privilégier chez les patients à faible risque thromboembolique*, pour lesquels un traitement par antivitamine K serait non indiqué, et chez les patients ayant une contre-indication aux antivitamines K ou lorsque le risque de saignement par antivitamine K paraît excessif.

*Selon les recommandations internationales, sont à haut risque thromboembolique les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : antécédent d'accident cérébrovasculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire ou antécédent d'embolie, sténose mitrale, prothèse valvulaire ; et à faible risque thromboembolique ceux qui ne présentent aucun facteur de risque ou qui n'ont qu'un seul facteur de risque modéré tels que l'âge ? 75 ans, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ? 35 % et le diabète.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acétylsalicylate de lysine se dissociant instantanément et totalement dans l'eau, l'absorption se fait rapidement sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal.

L'acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé dans le plasma en acide salicylique ; le taux sanguin maximum est atteint en 30 à 40 minutes selon que le sujet est à jeun ou non.

Les salicylates plasmatiques sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques et sont transformées au niveau hépatique (conjugaison et hydroxylation) en métabolites actifs.

L'ensemble des métabolites, de même que l'acide salicylique, sont éliminés par voie rénale. La clairance augmente avec le pH urinaire. Le caractère saturable de la glycuroconjugaison sur la fonction acide de l'acide salicylique, et la glycuroconjugaison sur la fonction phénol, est responsable d'une cinétique d'accumulation dont il y a lieu de tenir compte lors de traitements prolongés à posologies élevées : la demi-vie d'élimination de l'acide salicylique est dose-

dépendante.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycine, arôme mandarine (huile essentielle de zeste de mandarine, jus concentré d'orange, huile essentielle d'orange, lactose, maltodextrine, gomme arabique, butylhydroxyanisol), glycyrrhizate d'ammonium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les sachets dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

327,4 mg en sachet-dose (Papier/Aluminium/PE), boîte de 30 ou 100.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
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

SUBSTIPHARM
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

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

- 34009 3324737 9 : 327,4 mg en sachet-dose (Papier/Aluminium/PE), boîte de 30.
- 34009 5567591 4 : 327,4 mg en sachet-dose (Papier/Aluminium/PE), boîte de 100.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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.