

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SANDOZ 75 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique..... 75 mg
Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé gastro-résistant contient 45 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé gastro-résistant contient 0,6 microgramme de laque aluminique de Jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant (comprimé)

Comprimé gastro-résistant rose, rond, biconvexe, de taille 7,2 x 3,9 mm, sans barre de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SANDOZ 75 mg, comprimé gastro-résistant est réservé à la prévention secondaire dans le cadre d'un traitement chronique chez les adultes et les adolescents (âgés de 16 ans et plus) :

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

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SANDOZ 75 mg, comprimé gastro-résistant n'est pas recommandé dans les situations d'urgence.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (âgés de 16 ans et plus)

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

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

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

Ce médicament est destiné à une utilisation à long terme.

Pour la posologie, les recommandations nationales et locales doivent être prises en compte.

Sujets âgés

En général, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont plus sujettes aux effets indésirables. La posologie usuelle adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement devra être revu régulièrement.

Population pédiatrique

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 16 ans, sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide (½ verre d'eau). En raison de l'enrobage gastro-résistant, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés. L'enrobage prévient les effets irritants sur l'intestin.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux composés dérivés de l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents d'asthme induit par l'administration d'acétylsalicylates ou de substances ayant une action similaire, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- ulcères gastro-intestinaux aigus,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale (insuffisance gastrique ou intestinale) provoquée par un traitement antérieur par AINS,
- ulcère gastroduodéal actif ou récurrent et/ou hémorragies gastriques et/ou intestinales, ou autres types de saignements, notamment hémorragies vasculaires cérébrales,
- diathèse hémorragique ; troubles de la coagulation, notamment hémophilie et thrombocytopénie,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- posologies supérieures à 100 mg/jour au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6),
- méthotrexate utilisé à des posologies supérieures à 15 mg/semaine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SANDOZ n'est pas destiné à être utilisé en tant qu'anti-inflammatoire, analgésique ou antipyrétique.

Il y a un risque accru d'hémorragie, particulièrement au cours ou après une intervention chirurgicale (y compris dans le cas d'interventions mineures, par exemple une extraction dentaire), en raison de l'effet inhibiteur de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire qui persiste pendant 4 à 8 jours après l'administration. A utiliser avec prudence avant une intervention chirurgicale, y compris une extraction dentaire. L'interruption temporaire du traitement peut être nécessaire.

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

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SANDOZ doit être utilisé avec précaution en cas d'hypertension et en cas d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal ou d'épisodes hémorragiques, ou chez les patients recevant un traitement anticoagulant.

Les patients doivent signaler tout symptôme de saignements inhabituels à leur médecin. Si des saignements gastro-intestinaux ou des ulcérations se produisent, le traitement doit être interrompu.

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée (contre-indiqué si sévère) ou chez les patients déshydratés, puisque l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale.

Les tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

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

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

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

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

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

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant qui pourrait augmenter le risque d'ulcère, tel que les corticostéroïdes par voie orale, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et le déférasirox (voir rubrique 4.5). Le risque de saignement gastro-intestinal peut aussi être augmenté par l'alcool (voir aussi rubrique 4.5).

L'acide acétylsalicylique à faible dose diminue l'excrétion d'acide urique. De ce fait, les patients qui souffrent d'une diminution de l'excrétion d'acide urique peuvent avoir des crises de goutte (voir rubrique 4.5).

ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SANDOZ doit être utilisé avec précaution chez les personnes atteintes de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

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

Population pédiatrique

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

Liés aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies

héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient un colorant azoïque, la laque aluminique de Jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Associations contre-indiquées

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

L'utilisation concomitante du méthotrexate et de l'acide acétylsalicylique accroît la toxicité hématologique du méthotrexate en raison de la diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique. Par conséquent, l'association du méthotrexate (à des posologies > 15 mg/semaine) avec ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SANDOZ est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Uricosuriques (par exemple probénécide, sulfinpyrazone)

Les salicylates inversent l'effet des uricosuriques en raison de l'inhibition de la résorption tubulaire. L'association doit être évitée.

Alcool

L'administration concomitante d'alcool et d'acide acétylsalicylique augmente le risque de saignements gastro-intestinaux. Cette association doit être évitée.

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

Anticoagulants et thrombolytiques (par ex. dérivés de la coumarine comme la warfarine, l'héparine et l'altéplase)

Augmentation du risque de saignement due à l'inhibition de la fonction plaquettaire, aux lésions de la muqueuse duodénale et au déplacement des anticoagulants oraux de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques. Le temps de saignement doit être surveillé (voir rubrique 4.4).

En particulier, un traitement par acide acétylsalicylique ne doit pas être instauré dans les 24 premières heures qui suivent un traitement par altéplase chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral aigu. Une utilisation concomitante n'est donc pas recommandée.

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

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

Antidiabétiques (comme les sulfonylurées et l'insuline)

Les salicylés peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Par conséquent, un réajustement à la baisse de la dose d'antidiabétique peut être approprié si de fortes doses de salicylates sont utilisées. Une augmentation des contrôles de la glycémie est recommandée.

Digoxine

L'acide acétylsalicylique diminue l'excrétion rénale de la digoxine entraînant une augmentation de sa concentration plasmatique. La surveillance de la concentration plasmatique de digoxine est recommandée au début et à la fin du traitement avec l'acide acétylsalicylique. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

Diurétiques et antihypertenseurs

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

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

Diurétiques de l'anse : à des doses élevées d'acide acétylsalicylique, risque d'insuffisance rénale aiguë suite à la réduction du taux de filtration glomérulaire *via* l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales.

L'hydratation du patient et le suivi de la fonction rénale au début du traitement sont recommandés. En cas d'association avec le vérapamil, le temps de saignement doit également être suivi.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

Peut entraîner une acidose sévère et une augmentation de la toxicité du système nerveux central lorsque des doses élevées d'acide acétylsalicylique (par exemple 3,9 g pendant plusieurs jours) sont associées à des inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique (aucune interaction avec les collyres).

Corticoïdes systémiques

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

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

Méthotrexate (utilisé à des posologies 15 mg/semaine)

L'association de méthotrexate et d'acide acétylsalicylique peut augmenter la toxicité hématologique du méthotrexate en raison de la diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique. Des contrôles hebdomadaires de la numération formule sanguine doivent être faits pendant les premières semaines du traitement par cette association. Une surveillance renforcée devra être mise en place en cas d'altération, même légère, de la fonction rénale, ainsi que chez les patients âgés.

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

Autres AINS

Augmentation du risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux dû à des effets synergiques. Si une utilisation concomitante s'avère nécessaire, le cas échéant, l'utilisation d'un

gastro-protecteur pourra être envisagée pour le traitement prophylactique des lésions gastro-intestinales induites par les AINS.

Ibuprofène

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet de faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* au contexte clinique ne permettent pas d'établir des conclusions définitives concernant l'utilisation régulière de l'ibuprofène, et aucun effet cliniquement significatif n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Valproate

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

Phénytoïne

Les salicylates diminuent la liaison de la phénytoïne à l'albumine plasmatique. Cela peut conduire à une diminution des concentrations de phénytoïne totale dans le plasma, mais à une augmentation de la fraction libre de la phénytoïne. La concentration non liée, et par conséquent l'effet thérapeutique, ne semble pas être significativement modifiée et aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque la phénytoïne et l'acide acétylsalicylique à faible dose sont administrés simultanément.

Métamizole

Le métamizole peut réduire l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'acide acétylsalicylique à faible dose pour la cardioprotection.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Faibles doses (jusqu'à 100 mg/jour) :

Les études cliniques indiquent que l'utilisation de doses allant jusqu'à 100 mg/jour dans une utilisation obstétricale encadrée, nécessitant une surveillance spécialisée, paraît sûre.

Doses de 100-500 mg/jour :

L'expérience clinique est insuffisante concernant l'utilisation de doses supérieures à 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 pour cet intervalle posologique.

Doses de 500 mg/jour et plus :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets négatifs sur la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal. Les données d'études épidémiologiques suggèrent un

risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire a été augmenté de moins de 1 %, jusqu'à environ 1,5 %. Le risque semble augmenter avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a entraîné une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la létalité embryo-fœtale. En outre, une augmentation de l'incidence de différents types de malformations, en particulier cardiovasculaires, a été observée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

A partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut provoquer un oligohydramnios dû à un dysfonctionnement rénal fœtal. Ce phénomène peut survenir peu après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après un traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux ayant été résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité absolue. Si l'acide acétylsalicylique est utilisé chez une femme essayant de tomber enceinte ou au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, la posologie doit être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à l'acide acétylsalicylique pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine de grossesse. Le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu 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).

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

- un allongement éventuel du temps de saignement, 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 posologies supérieures à 100 mg/jour est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3). Les posologies allant jusqu'à 100 mg/jour ne peuvent être utilisées que sous surveillance obstétricale stricte.

Allaitement

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

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

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

4.8. Effets indésirables

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

Les effets indésirables sont regroupés par classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (> 1/100, 1/10)	Peu fréquent (> 1/1000, 1/100)	Rare (> 1/10000, 1/1000)	Fréquence indéterminée
-------------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	-----------------------------	------------------------

**Affections
hématologiques
et du système
lymphatique**

Augmentation
du risque de
saignement

Thrombocytopénie,
granulocytose,
anémie aplasique

Cas de
saignement
avec temps de
saignement
prolongé, tels
qu'épistaxis et
saignements
gingivaux.
Les symptômes
peuvent
persister
pendant une
période de 4 à 8
jours après
l'arrêt de l'acide
acétylsalicylique.
Par conséquent,
il peut y avoir un
risque accru de
saignement lors
d'interventions
chirurgicales.
Saignements
gastro-
intestinaux
existants
(hématémèse,
méléna) ou
occultes,
pouvant
entraîner une
anémie ferriprive
(plus fréquente
à des doses
élevées)

**Affections du
système
immunitaire**

Réaction
d'hypersensibilité,
angioœdème,
œdème allergique,
réactions
anaphylactiques, y
compris choc
anaphylactique

**Troubles du
métabolisme et
de la nutrition**

Hyperuricémie,
hypoglycémie

**Affections du
système
nerveux**

Hémorragie
intracrânienne

Céphalées,
vertiges

Affections de l'oreille et du labyrinthe			Diminution de l'acuité auditive, acouphènes
Affections vasculaires		Vascularite hémorragique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinite, dyspnée	Bronchospasme, crises d'asthme	
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées	Hémorragie gastro-intestinale sévère	Ulcères et perforations gastriques ou duodénaux
Affections hépatobiliaires		Syndrome de Reye	Insuffisance hépatique, taux élevés d'enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction allergique (urticaire)	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, purpura, érythème noueux, érythème polymorphe	
Affections du rein et des voies urinaires			Altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Bien que des variations interindividuelles considérables puissent intervenir, la dose toxique peut être considérée comme proche de 200 mg/kg chez l'adulte et de 100 mg/kg chez l'enfant. La dose létale d'acide acétylsalicylique est de 25 à 30 grammes. Les concentrations plasmatiques de salicylates supérieures à 300 mg/L indiquent une intoxication. Des concentrations plasmatiques de salicylates supérieures à 500 mg/L chez l'adulte et 300 mg/L chez l'enfant

provoquent généralement une toxicité sévère. Un surdosage peut être nocif pour les patients âgés et en particulier pour les jeunes enfants (un surdosage thérapeutique ou des intoxications accidentelles fréquentes peuvent être fatales).

Symptômes d'intoxications modérées

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

Symptômes d'intoxications sévères

Les symptômes sont liés à de graves perturbations de l'équilibre acido-basique. Une hyperventilation apparaît en premier lieu, suivie d'une alcalose respiratoire. Il s'ensuit une acidose respiratoire provoquée par la suppression du centre respiratoire. En outre, une acidose métabolique survient à cause de la présence de salicylates.

Comme les jeunes enfants ne sont le plus souvent pas présentés à un médecin avant d'avoir atteint un stade avancé d'intoxication, ils sont généralement vus au stade de l'acidose.

En outre, les symptômes suivants peuvent également être observés : hyperthermie et transpiration, entraînant une déshydratation ; sensation d'agitation, convulsions, hallucinations et hypoglycémie. La dépression du système nerveux central peut entraîner un coma, un collapsus cardiovasculaire ou un arrêt respiratoire.

Traitement du surdosage

Si une dose toxique a été ingérée, une hospitalisation est nécessaire. Dans l'éventualité d'une intoxication modérée, la première mesure consistera à induire des vomissements.

En cas d'échec, un lavage gastrique sera réalisé au cours de la première heure suivant l'ingestion d'une quantité élevée du médicament. Par la suite, le traitement comportera l'administration de charbon activé (adsorbant) et de sulfate de sodium (laxatif).

Le charbon activé peut être administré en dose unique (50 g pour un adulte, 1 g/kg de poids corporel pour un enfant jusqu'à 12 ans).

L'alcalinisation de l'urine (250 mmol de NaHCO_3 , pendant 3 heures) sera effectuée tout en vérifiant le pH urinaire. En cas d'intoxication sévère, l'hémodialyse sera privilégiée. Les autres symptômes seront traités de manière symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antithrombotiques/antiagrégants plaquettaires, à l'exclusion de l'héparine, Code ATC : B01AC06.

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

L'inhibition de la synthèse de thromboxane A2 est irréversible compte tenu du fait que les thrombocytes, qui n'ont pas de noyau, ne sont pas capables (en raison de l'absence de capacité de synthèse protéique) de synthétiser la cyclo-oxygénase pour renouveler celle acétylée par l'acide acétylsalicylique.

Des doses répétées de 20 à 325 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95 %. Compte tenu de la nature irréversible de la liaison, l'effet persiste pendant toute la durée

de vie des plaquettes sanguines (7 à 10 jours). L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement. L'acide acétylsalicylique allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet de faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire, lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément.

Au cours d'une étude, l'administration d'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène dans un délai de 8 heures avant ou de 30 minutes après l'administration d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg) a entraîné une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données *ex vivo* au contexte clinique ne permettent pas d'établir des conclusions définitives concernant l'utilisation régulière de l'ibuprofène, et aucun effet cliniquement significatif n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Le principal site d'absorption est le segment proximal de l'intestin grêle. Toutefois une partie importante de la dose est déjà hydrolysée en acide salicylique dans la paroi intestinale au cours du processus d'absorption. Le degré d'hydrolyse dépend de la vitesse d'absorption.

Après la prise de comprimés gastro-résistants d'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SANDOZ, les concentrations plasmatiques maximales en acide acétylsalicylique et en acide salicylique sont atteintes après environ 5 heures et 6 heures respectivement après administration à jeun. Si les comprimés sont pris avec de la nourriture, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 3 heures plus tard par rapport à la prise à jeun.

Distribution

L'acide acétylsalicylique ainsi que son principal métabolite, l'acide salicylique, sont fortement liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, et distribués rapidement dans tous les organes. Le degré de liaison de l'acide salicylique aux protéines plasmatiques est fortement dépendant de la concentration de l'acide salicylique et de l'albumine.

Le volume de distribution de l'acide acétylsalicylique est d'environ 0,16 l/kg de poids corporel. L'acide salicylique diffuse lentement dans le liquide synovial, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Biotransformation

L'acide acétylsalicylique est rapidement métabolisé en acide salicylique, avec une demi-vie de 15 à 30 minutes. L'acide salicylique est ensuite principalement converti en conjugués de glycine et d'acide glucuronique, et en traces d'acide gentisique.

La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendant, parce que le métabolisme est limité par la capacité des enzymes hépatiques. Ainsi la demi-vie d'élimination varie, de 2 à 3 heures après administration de doses faibles, à 12 heures après administration de doses analgésiques habituelles et à 15 à 30 heures après administration de fortes doses.

thérapeutiques ou en cas d'intoxication.

Élimination

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Dans les études expérimentales sur les animaux, les salicylates n'ont entraîné aucune lésion d'organe mis à part des lésions rénales.

Au cours des études chez le rat, une fœtotoxicité et des effets tératogènes ont été observés avec l'acide acétylsalicylique administré à des doses toxiques pour la mère. La pertinence clinique de ces observations est inconnue dans la mesure où les posologies utilisées au cours des études non cliniques sont très supérieures (7 fois au moins) aux posologies maximales recommandées pour les indications cardiovasculaires ciblées.

Les effets mutagènes et cancérigènes de l'acide acétylsalicylique ont été étudiés de façon approfondie. L'ensemble des résultats ne montrent pas de signes pertinents d'un quelconque effet mutagène ou cancérigène au cours des études menées chez la souris et le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de pomme de terre.

Pelliculage : dispersion de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) à 30 %, triacétine, talc, laque aluminique de Jaune orangé S (E110), carmin (E120), macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé (E1203).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/Aluminium).

Boîtes de 30, 50, 90 et 100 comprimés gastro-résistants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

SANDOZ

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 303 221 7 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- 34009 303 221 8 5 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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.