

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

**KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose**  
**KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose**  
**KARDEGIC 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose**  
**Acétylsalicylate de DL-Lysine**

### DENOMINATION

KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose  
KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose  
KARDEGIC 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Par sachet :	KARDEGIC 75 mg	KARDEGIC 160 mg	KARDEGIC 300 mg
Acétylsalicylate de DL-lysine	135 mg	288 mg	540 mg
Quantité correspondant à acide acétylsalicylique	75 mg	160 mg	300 mg
Excipients communs	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.		

Excipient à effet notoire : lactose.

### FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques :

*KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose :*

Prévention secondaire, après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :

- réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :
  - après infarctus du myocarde (en dehors de la phase aiguë) ;
  - dans le cadre de l'angor stable et instable (en dehors de la phase aiguë) ;
  - lors de l'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence) ;
  - après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué (en dehors de la phase aiguë).
- réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

*KARDEGIC 160 mg et 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose :*

Prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence), après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :

- réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :
  - après infarctus du myocarde ;
  - dans le cadre de l'angor stable et instable ;
  - lors de l'angioplastie coronaire transluminale ;
  - après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué.
- réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

#### Posologie et mode d'administration :

#### Posologie :

Réservé à l'adulte. Voie orale.

*KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose :*

Ce faible dosage n'est pas adapté aux situations d'urgence. Il est réservé à la prévention secondaire en traitement chronique.

La posologie recommandée est de 1 sachet par jour.

Cependant, en neurologie, de plus fortes doses (600 mg voire 1 gramme) peuvent être nécessaires au cas par cas, en attendant les résultats d'essais thérapeutiques comparant faibles et fortes posologies.

*KARDEGIC 160 et 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose :*

Dans toutes les indications, la posologie recommandée est de 1 sachet par jour.

– En cardiologie :

- 1 sachet de 160 mg par jour ou 1 sachet de 300 mg par jour, à débuter le plus précocement possible dans les situations d'urgence (phase aiguë de l'infarctus du myocarde, angor instable...), après l'incident inaugural ou la récidive.
- le traitement sera ensuite poursuivi à la posologie d'entretien de 1 sachet de 160 mg par jour ou de 1 sachet de 300 mg par jour.

– En neurologie :

- dans les 48 premières heures suivant l'installation des signes d'infarctus cérébral, le traitement peut être instauré à la posologie de 1 sachet de KARDEGIC 160 mg ou de 1 sachet de KARDEGIC 300 mg.
- la posologie d'entretien est de 1 sachet par jour de KARDEGIC 160 mg ou de 1 sachet par jour de KARDEGIC 300 mg. Cependant, de plus fortes doses (600 mg voire 1 gramme) peuvent être nécessaires au cas par cas, en attendant les résultats d'essais thérapeutiques comparant faibles et fortes posologies.

**CTJ : 0,10€**

**Mode d'administration :**

Ce médicament ne sera administré que sur prescription médicale.

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

**Contre-indications :**

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes :

- ulcère gastro-duodénal en évolution,
- antécédents d'hypersensibilité aux salicylés et aux substances d'activité proche, notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens (bronchospasme, réaction anaphylactique),
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- en cas d'association au méthotrexate si celui-ci est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- en cas d'association aux anticoagulants oraux (pour aspirine à fortes doses > 3 g/j) (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- en dehors d'utilisations extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est **CONTRE-INDIQUE** à partir du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

Ce médicament est généralement déconseillé dans les suivantes suivantes :

- en cas d'association aux médicaments suivants :
  - les anticoagulants oraux (pour aspirine à faibles doses),
  - les uricosuriques (benzbromarone, probénécide),
  - les autres AINS, si l'aspirine est prescrite à fortes doses (> 3 g/j) (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
  - héparines aux doses curatives chez le sujet de moins de 65 ans, et quelle que soit la dose d'héparine chez le sujet > 65 ans, si l'aspirine est prescrite aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires,

- en cas de goutte,
  - dans les méttrorragies et/ou ménorragies, car l'aspirine risque d'augmenter l'importance et la durée des règles.
- L'allaitement est déconseillé pendant le traitement (voir rubrique « Grossesse et allaitements »).

#### **Mises en garde et précautions d'emploi :**

##### **Précautions d'emploi :**

- Antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, d'hémorragies digestives.
- Insuffisance rénale.
- Asthme : la survenue d'une crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'aspirine. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Compte-tenu de l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'aspirine, 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).

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 ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament ne contenant pas de sodium, il peut être administré en cas de régime désodé ou hyposodé.

#### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

##### **Risque lié à l'effet anti-agrégant plaquettaire**

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés anti-agrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eftibatide et l'abciximab, l'iloprost.

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

##### **Associations contre-indiquées :**

###### **– Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine).

###### **– Anticoagulants oraux et aspirine à fortes doses (> 3 g/j)**

Déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques.

##### **Associations déconseillées :**

###### **– Anticoagulants oraux et aspirine à faibles doses**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale).

Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

###### **– Autres AINS et aspirine à fortes doses (> 3 g/j)**

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

###### **– Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)**

Diminution de l'effet uricosurique (par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux). Utiliser un autre analgésique.

Pour la benzbromarone, l'effet est décrit pour des doses d'aspirine  $\leq 3$  g/j.

- **Héparines aux doses curatives chez le sujet de moins de 65 ans, et quelle que soit la dose d'héparine chez le sujet > 65 ans et acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires :**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés).

Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).

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

- **Antidiabétiques (insuline)**

Si l'aspirine est prescrite à forte dose, majoration de l'effet hypoglycémiant par action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique.

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

- **Glucocorticoïdes (voie générale), sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison.**

Diminution de la salicyémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage de l'aspirine après leur arrêt (augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes).

Adapter les doses de l'aspirine pendant l'association et après arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.

- **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation, antagonistes de l'angiotensine II et aspirines à fortes doses (> 3 g/j).**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

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

- **Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine). 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.

#### **Associations à prendre en compte :**

- **Héparines aux doses curatives chez le sujet de moins de 65 ans, et quelle que soit la dose d'héparine chez le sujet > 65 ans et acide acétylsalicylique aux doses anti-agrégantes dans les indications cardiaques et neurologiques.**

Augmentation du risque hémorragique.

- **Héparines aux doses préventives chez le sujet de moins de 65 ans**

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

- **Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium)**

Augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines.

Prendre à distance (2 heures) de l'aspirine.

- **Dispositif intra-utérin et aspirine à fortes doses (> 3 g/j)**

Risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins.

## Grossesse et allaitements :

### **Grossesse :**

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'aspirine.

#### Données cliniques concernant l'aspect malformatif (premier trimestre) :

- Aspirine en traitement chronique :
  - L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de l'aspirine administrée en traitement chronique à faibles doses (aux alentours de 150 mg/j).  
Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
  - Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'aspirine lorsqu'elle est administrée en traitement chronique au-delà de 150 mg/j pendant le premier trimestre de la grossesse.

#### Données cliniques concernant l'aspect foetotoxique (deuxième et troisième trimestres) :

- Aspirine en traitement chronique à faibles doses (aux alentours de 150 mg/j) :
  - L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet foetotoxique particulier, à l'exception de l'effet anti-agrégant plaquettaire qui persiste en moyenne 8 à 10 jours après la dernière prise.
- Aspirine au-delà de 150 mg/j :
  - Pendant les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> mois, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées en traitement bref n'a apparemment révélé aucun effet foetotoxique particulier. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
  - A partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer :
    - le fœtus à :
      - une toxicité cardiopulmonaire avec fermeture prématuée du canal artériel et hypertension pulmonaire ;
      - un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios.
    - la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet anti-agrégant peut se manifester même à très faibles doses.

### En conséquence :

- Pendant les cinq premiers mois de la grossesse :
  - l'utilisation de l'aspirine en traitement chronique à faibles doses (aux alentours de 150 mg/j) ne doit être envisagée que si nécessaire,
  - par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'aspirine en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.
- A partir du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse :  
en dehors d'utilisations cardiovasculaires ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est CONTRE-INDIQUE à partir du 6<sup>ème</sup> mois.

### **Allaitements :**

L'aspirine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement quelle que soit la dose d'aspirine.

### **Effets indésirables :**

- **Effets sur le système nerveux central :** bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

- **Effets gastro-intestinaux** : ulcères gastriques, hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive.
- **Effets hématologiques** : syndromes hémorragiques (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.
- **Réaction d'hypersensibilité** : accidents de sensibilisation (urticaire, asthme, œdème de Quincke, accident anaphylactique).
- **Autres** : douleurs abdominales.

#### **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 : l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **Surdosage :**

Compte-tenu de la posologie préconisée, un surdosage est improbable, même chez le sujet âgé. En revanche, l'intoxication (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) fréquente chez les tout-petits se manifeste par les symptômes suivants :

- intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, nausées, sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie ;
- intoxication sévère : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

#### **Traitemen**

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé,
- évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique,
- contrôle de l'équilibre acido-basique,
- diurèse alcaline forcée, possibilité d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale si nécessaire,
- traitement symptomatique.

#### **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

##### **Propriétés pharmacodynamiques :**

ANTI-THROMBOTIQUE / INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE, HEPARINE EXCLUE, code ATC : B01AC06. (B : sang, organes hématopoïétiques).

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquetttaire : en bloquant par acétylation la cyclooxygénase plaquetttaire, 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.

*KARDEGIC 160 mg et 300 mg, poudre pour solution buvable en sache-dose :*

Une dose initiale de 160 à 325 mg est nécessaire pour obtenir sans délai une inhibition du thromboxane A2 plaquetttaire de l'ordre de 90 %.

*Commun aux trois dosages :*

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

**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.

**DONNEES PHARMACEUTIQUES**

**Durée de conservation :**

2 ans.

**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.

**Précautions particulières d'élimination et de manipulation :**

Pas d'exigences particulières.

**PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

*KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose :*

34009 347 441 9 8: 30 sachets-dose (Papier/Aluminium/PE) – 2,95€ – Remb. Séc. Soc. : 65% – Collect.

*KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose :*

34009 332 473 7 9: 30 sachets-dose (Papier/Aluminium/PE) – 2,95€ – Remb. Séc. Soc. : 65% – Collect.

*KARDEGIC 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose :*

34009 332 265 5 8: 30 sachets-dose (Papier/Aluminium/PE) – 2,95€ – Remb. Séc. Soc. : 65% – Collect.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**EXPLOITANT**

sanofi-aventis France

1-13, boulevard Romain Rolland - 75014 PARIS

Tél : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

[www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

**DATE DE REVISION**

Novembre 2005/V1

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

**KARDEGIC 500 mg/5 ml, poudre pour solution injectable**

**Acétylsalicylate de DL-lysine**

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

KARDEGIC 500 mg/5 ml, poudre pour solution injectable

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétylsalicylate de DL-lysine..... 900 mg  
Quantité correspondant à acide acétylsalicylique ..... 500 mg  
pour un flacon de poudre  
Excipient : Glycine.

### FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques :

Syndrome coronariens aigus (angor instable, infarctus du myocarde sans onde Q) et à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, notamment lorsque la voie orale ne peut être utilisée.

#### Posologie et mode d'administration :

Réserve à l'adulte. Voie intraveineuse.

#### Posologie :

Une injection unique d'une dose de 250 mg ou de 500 mg d'acide acétylsalicylique (soit ½ flacon ou un flacon entier) le plus rapidement possible après le début des symptômes, en dose de charge.

Le relais sera assuré par l'aspirine par voie orale.

#### Mode d'administration :

Dissoudre extemporanément le contenu du flacon avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.

L'administration est effectuée par voie intraveineuse directe en 1 à 3 minutes.

Ce médicament peut être injecté dans une tubulure contenant une solution de chlorure de sodium, de glucose ou de sorbitol.

Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue ce médicament avec d'autres spécialités injectables.

Ce médicament ne sera administré que sur prescription médicale.

#### Contre-indications :

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes :

- ulcère gastroduodénal en évolution,
- antécédents d'hypersensibilité aux salicylés et aux substances d'activité proche, notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens (bronchospasme, réaction anaphylactique),
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- en cas d'association au méthotrexate si celui-ci est utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- en cas d'association aux anticoagulants oraux (pour les salicylés à fortes doses  $\geq 3$  g/j chez l'adulte) (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- ce médicament, lorsqu'il est administré à doses antalgiques, antipyrrétiques ou anti-inflammatoires ( $\geq 500$  mg par jour et par prise), est contre-indiqué à partir du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- en cas d'association (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), aux médicaments suivants :
  - les anticoagulants oraux,
  - les héparines (voie parentérale),

- la ticlopidine,
- les uricosuriques (benzbromarone, probénécide),
- les autres AINS, si l'aspirine est prescrite à forte dose,
- en cas de goutte,
- dans les métrorragies et/ou ménorragies, car l'aspirine risque d'augmenter l'importance et la durée des règles,
- pendant l'allaitement (voir rubrique «Grossesse et allaitement»).

#### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

Les flacons d'aspirine injectable ne sont pas adaptés à l'enfant.

#### **Précautions d'emploi**

- Antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, d'hémorragies digestives.
- Insuffisance rénale.
- Asthme : la survenue d'une crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'aspirine. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Compte-tenu de l'effet anti-agrégant plaquettaire de l'aspirine, 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).

Ce médicament ne contenant pas de sodium, il peut être administré en cas de régime désodé ou hyposodé.

#### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

##### **Associations contre-indiquées :**

###### **+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés).

###### **+ Anticoagulants oraux et salicylés à fortes doses (> 3 g/j chez l'adulte)**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale ainsi que déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques).

##### **Associations déconseillées :**

###### **+ Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale).

Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

###### **+ Autres AINS et aspirine à fortes doses (> 3 g/j)**

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

###### **+ Héparines (voie parentérale)**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés).

###### **+ Ticlopidine**

Augmentation du risque hémorragique (synergie additive des activités anti-agrégantes plaquettaires).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).

###### **+ Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)**

Diminution de l'effet uricosurique (par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux). Utiliser un autre analgésique.

Pour la benzbromarone, l'effet est décrit même pour des doses d'aspirine  $\leq 3$  g/j.

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

###### **+ Pentoxyfylline**

Augmentation du risque hémorragique.

Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement.

###### **+ Antidiabétiques (insuline, chlorpropamide)**

Si l'aspirine est prescrite à forte dose, majoration de l'effet hypoglycémiant par action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

**+ Glucocorticoïdes par voie générale, sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison**

Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après leur arrêt (augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes).

Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.

**+ Diurétiques et salicylés à fortes doses (> 3 g/j)**

Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales.

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

**+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et salicylés à fortes doses (> 3 g/j)**

Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

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

**+ Interféron alpha**

Risque d'inhibition de l'action de l'interféron. Utiliser de préférence un analgésique antipyrétique non salicylé.

**+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine**

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés). 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.

**Associations à prendre en compte :**

**+ Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium)**

Augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

Prendre à distance (2 heures) des salicylés.

**+ Dispositif intra-utérin**

Risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins.

**+ Thrombolytiques**

Augmentation du risque hémorragique.

**Grossesse et allaitement :**

**Grossesse :**

Les études d'efficacité chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de

l'aspirine. Données cliniques concernant l'aspect malformatif (premier trimestre) :

- Aspirine en traitement ponctuel :
  - Les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de l'aspirine, prise au cours du premier trimestre.
- Aspirine en traitement chronique :
  - Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'aspirine lorsqu'elle est administrée en traitement chronique au-delà de 150 mg/j pendant le premier trimestre de la grossesse.

Données cliniques concernant l'aspect foetotoxique (deuxième et troisième trimestres) :

- Pendant les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> mois, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées en traitement bref n'a révélé aucun effet foetotoxique particulier. Toutefois, seules les études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
- A partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires ( $\geq 500$  mg par jour et par prise), comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer :
  - Le fœtus à :
    - Une toxicité cardiopulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire ;
    - Un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios.

- La mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet antiagrégant peut se manifester même à très faibles doses.

#### En conséquence :

- Pendant les cinq premiers mois de la grossesse :
  - L'aspirine en traitement ponctuel peut être prescrite si besoin,
  - Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'aspirine en traitement chronique au-delà de 150 mg/j.
- A partir du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse :
  - En dehors d'utilisations cardiovasculaires ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est **CONTRE-INDIQUE** à partir du 6<sup>ème</sup> mois.

#### **Allaitements :**

L'aspirine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

#### Effets indésirables :

- **Effets sur le système nerveux central** : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- **Effets gastro-intestinaux** : ulcères gastriques, hémorragies digestives patentées (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive.
- **Effets hématologiques** : syndromes hémorragiques (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.
- **Réaction d'hypersensibilité** : accidents de sensibilisation (urticaire, asthme, œdème de Quincke, accident anaphylactique).
- **Autres** : douleurs abdominales.
- **Effets liés à la voie d'administration** : possibilité de douleur au point d'injection et de réactions locales.

#### **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 : l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Site internet : [www.anms.sante.fr](http://www.anms.sante.fr).

#### Surdosage :

##### **Symptômes cliniques**

- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, nausées, sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie ;
- Intoxication sévère : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

#### **Traitements**

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- Contrôle de l'équilibre acido-basique ;
- Diurèse alcaline forcée, possibilité d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale si nécessaire ;
- Traitement symptomatique.

#### **PROPRIETES**

#### **PHARMACOLOGIQUES Propriétés**

##### pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : Anti-thrombotique / Inhibiteur de l'agrégation plaquetttaire, héparine exclue, code ATC : B01AC06 : sang, organes hématopoïétiques.

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquetttaire : 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.

Les études de pharmacologie cliniques de l'acétylsalicylate de lysine ont montré que la voie intraveineuse permet d'atteindre très rapidement un taux plasmatique efficace d'acide acétylsalicylique, ce qui se traduit par une inhibition totale de la synthèse du thromboxane B2 sérique en 5 minutes.

#### **Propriétés pharmacocinétiques :**

Le sel de l'acide acétylsalicylique permet une solubilisation rapide et totale du produit dans la solution d'injection. L'acide acétylsalicylique est rapidement désacétylé en acide salicylique par les estérases plasmatiques. Celui-ci est en grande partie lié aux protéines du plasma.

La demi-vie de l'acide acétylsalicylique est d'environ 15-20 minutes. La demi-vie de l'acide salicylique est de 2,5 à 3 heures, mais peut augmenter en fonction de la dose administrée.

L'ensemble des métabolites, de même que l'acide salicylique, sont éliminés par voie rénale. La clairance augmente avec le pH urinaire.

#### **DONNEES**

#### **PHARMACEUTIQUES Incompatibilités :**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

#### **Durée de conservation :**

2 ans.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

#### **Précautions particulières de conservation :**

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

#### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :**

Dissoudre extemporanément le contenu du flacon avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.

L'administration est effectuée par voie intraveineuse directe en 1 à 3 minutes.

Ce médicament peut être injecté dans une tubulure contenant une solution de chlorure de sodium, de glucose ou de sorbitol.

Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue ce médicament avec d'autres spécialités injectables.

#### **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

34009 353 748 5 1 : boîte de 20 flacons (verre de type III) avec bouchon bromobutyl. Collect.

#### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

#### **EXPLOITANT**

sanofi-aventis France

1-13, boulevard Romain Rolland - 75014 PARIS

Tél : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62

[www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

#### **DATE DE REVISION**

Octobre 2012/V1

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)