



ASPIRINE[®] PROTECT

Acide acétylsalicylique



Boîte de 30 comprimés
gastro-résistants

Code CIP : 34009 269 399 3 9

Remboursé Sécurité
sociale 65 %.
Agréé aux Collectivités
(boîte de 50).

Prix : 1,86 € (boîte de 30).
CTJ : 0,06 €.

La prévention secondaire cardio-vasculaire en comprimé



Aspirine[®] Protect 100 mg - Comprimé gastro-résistant est indiqué dans ⁽¹⁾:

- ▶ La prévention des complications secondaires cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique).
- ▶ La prévention des évènements thromboemboliques après chirurgie ou intervention vasculaires telles que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux.
- ▶ La réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.

Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence. Réservé à l'adulte.

Pour plus d'informations, reportez-vous au Résumé des caractéristiques du produit ci-après ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur www.ansm.sante.fr et sur www.has-sante.fr).



Retrouvez les 3 cas de comptoir sur
www.lequotidiendupharmacien.fr

Publi-rédactionnel réalisé
par Le Quotidien du Pharmacien pour



ASPIRINE[®] PROTECT
Acide acétylsalicylique

LA PREMIÈRE ASPIRINE À 100 MG EN COMPRIMÉ GASTRO-RÉSISTANT ⁽¹⁾

1 Principe actif ⁽²⁾

Acide acétylsalicylique dosé à 100 mg par comprimé gastro-résistant

L'aspirine agit en se fixant de façon irréversible sur la cyclo-oxygénase COX-1 de la plaquette dont l'activité est inhibée durant toute sa durée de vie. La COX-1 libère du thromboxane, puissant vasoconstricteur et inducteur de l'agrégation plaquettaire.



2 Posologie ⁽³⁾

Réservé à l'adulte.
Voie orale

En traitement chronique, la posologie recommandée est de 100 mg à 300 mg par jour.



3 Tolérance et bon usage ⁽³⁾

CONTRE-INDICATIONS

- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients, ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée),
- antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les AINS,
- ulcère gastro-duodéal évolutif,
- maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée pour des doses supérieures ou égales à 100 mg par jour d'acide acétylsalicylique,
- risque hémorragique,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Pour connaître l'intégralité des précautions d'emploi reportez-vous aux mentions légales situées à la fin de ce document.

- Sujets âgés : augmentation du risque hémorragique
- Patients hypertendus non contrôlés : augmentation du risque vasculaire cérébral hémorragique
- Intervention chirurgicale (y compris une extraction dentaire) : risque hémorragique

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

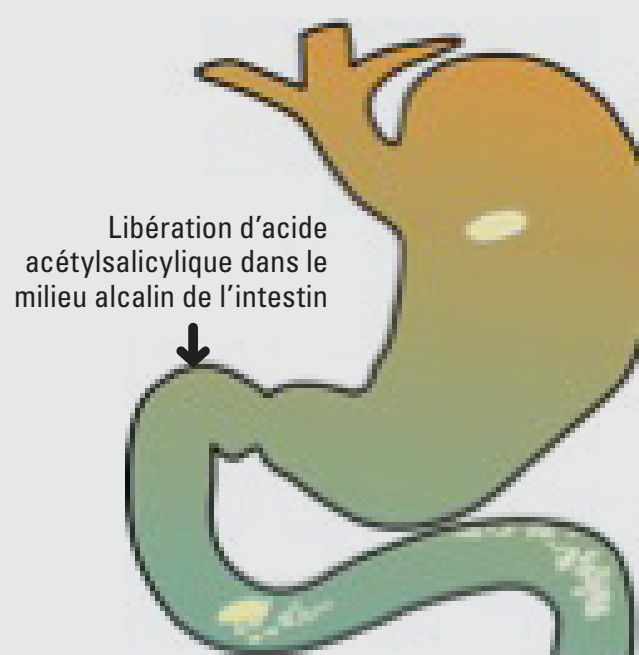
- antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite
- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique
- asthme/hypersensibilité
- hémorragies gastro-intestinales ou ulcères/perforations
- métroragies

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

- Sauf nécessité absolue, l'AAS ne doit donc pas être prescrit au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée).
- En conséquence, l'AAS à des doses de 100 mg par jour ou plus est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus).
- L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

Pour connaître les interactions et les effets indésirables reportez-vous aux mentions légales situées à la fin de ce document.

Focus sur le comprimé gastro-résistant ⁽³⁾



- Après une administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.
- En raison de l'enrobage du comprimé gastro-résistant d'Aspirine[®] Protect 100 mg, la substance active n'est pas libérée dans l'estomac, mais dans le milieu alcalin de l'intestin.
- L'absorption de l'acide acétylsalicylique est retardée de 3-6 heures après l'administration du comprimé gastro-résistant comparativement à un comprimé à libération immédiate.

En raison de l'enrobage entérique, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés.

LE CONSEIL DU PHARMACIEN

- Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau préférentiellement avant le repas.
- Les comprimés ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.
- Un risque hémorragique peut survenir en cas de geste chirurgical même mineur. En cas d'intervention chirurgicale ou dentaire, parlez-en à votre médecin.
- Le dosage d'Aspirine[®] Protect 100 mg n'est pas adapté au traitement de la douleur et/ou fièvre.



(1) À être commercialisé en France au 19 juin 2014.

(2) Bon usage des agents antiplaquettaires. Recommandations ANSM/HAS. Argumentaire. Juin 2012.

(3) Résumé des caractéristiques produit d'Aspirine[®] Protect 100 mg - "Comprimé gastro-résistant".

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : ASPIRINE PROTECT 100 mg, comprimé gastro-résistant.** **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Acide acétylsalicylique, 100 mg. Pour un comprimé gastro-résistant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé gastro-résistant. Comprimé pelliculé rond, blanc, avec un diamètre de 7 mm. **4. DONNEES CLINIQUES.** **4.1. Indications thérapeutiques :** • Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique). • Prévention des événements thrombo-emboliques après chirurgie ou intervention vasculaires telles que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux. • Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire. Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence. **4.2. Posologie et mode d'administration :** Réservé à l'adulte. Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec suffisamment de boisson (1/2 verre d'eau). En raison de l'enrobage entérique, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés. L'enrobage prévient les effets irritants locaux sur la muqueuse stomacale. **En traitement chronique :** La posologie recommandée est de 100 mg à 300 mg par jour à avaler avec un verre d'eau préférentiellement avant le repas. **Sujet âgé :** 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 rubrique 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). **4.3. Contre-indications :** Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes : • hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1), ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée) • antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens • ulcère gastro-duodénal évolutif • maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise dont hémorragies digestives, antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique et thrombocytopénie • au-delà de 24 semaines d'aménorrhée soit 5 mois révolus pour des doses supérieures ou égales à 100 mg par jour d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.6) • risque hémorragique, • insuffisance rénale sévère • insuffisance hépatique sévère • insuffisance cardiaque sévère non contrôlée. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.** **Mises en garde :** en cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique (AAS) dans la composition des autres médicaments. L'association d'aspirine aux doses antiagrégantes plaquettaires est déconseillée avec les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires (en dehors de certaines indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus), l'anagrélide et les uricosuriques (voir rubrique 4.5). L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6). **Précautions d'emploi.** *Sujet âgé :* le risque hémorragique sous AAS semble constant d'une indication à l'autre et indépendant du niveau de risque cardiovasculaire de base, mais ce risque varie étroitement avec l'âge et est nettement augmenté chez les sujets âgés (voir rubrique 4.8). *Patients hypertendus :* 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 (voir rubrique 4.8). *Intervention chirurgicale (y compris une extraction dentaire) :* 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. Un syndrome de Reye, pathologie très rare, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a été observé chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes de syndrome grippal) et recevant de l'acide acétylsalicylique. L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 4.2). Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique sont susceptibles d'entraîner une hémolyse ou une anémie hémolytique. En cas de déficit en G6PD, l'administration d'acide acétylsalicylique doit se faire sous contrôle médical. La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : • antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite. Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive doivent éviter de prendre de l'acide acétylsalicylique en raison du risque d'irritation et de saignement au niveau du tractus digestif, et notamment en association avec les boissons alcoolisées. Le traitement par AAS doit être interrompu en cas d'apparition de syndromes hémorragiques, en particulier digestifs. • insuffisance rénale • insuffisance hépatique • asthme/hypersensibilité : une étroite surveillance médicale est nécessaire chez les patients présentant un asthme ou une rhinite allergique. 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. L'acide acétylsalicylique peut provoquer un bronchospasme et induire des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont des antécédents d'asthme, de rhinite allergique, de polypes nasaux ou de maladie respiratoire chronique (voir rubrique 4.8). • 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 chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le patient sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5). Le traitement par AAS doit être interrompu en cas d'apparition de syndromes hémorragiques, en particulier digestifs. • métrô-ménorragies : l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution en cas de saignements très importants (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles). **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'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires (abciximab, acide acétylsalicylique, cilostazol, clopidogrel, epoprostenol, eptifibatide, iloprost, iloprost trometamol, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine, tirofiban) majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière. **Associations déconseillées :** + **Anticoagulants oraux (en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal).** Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement. + **Anagrélide.** Majoration des événements hémorragiques et diminution des événements antithrombotiques. + **Ticlopidine.** Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique 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. + **Uricosuriques (benzbromarone, probénécide).** Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :** + **Méthotrexate (aux doses >20 mg/semaine).** 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. + **Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon.** Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique. + **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. **Associations à prendre en compte :** + **Anticoagulants oraux (en l'absence d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal).** Majoration du risque hémorragique. + **Thrombolytiques.** Augmentation du risque hémorragique. + **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé).** Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). + **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, héparines non fractionnées : doses préventives.** L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association 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.** Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif. + **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline).** Majoration du risque hémorragique. + **Ibuprofène.** 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. 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 5.1). **4.6. Grossesse et allaitement.** **Grossesse :** L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg d'AAS par jour est insuffisante. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausses couches, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-foetale. De plus, une incidence supérieure de malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'AAS ne doit donc pas être prescrit au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si de l'AAS est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois (durant les 24 premières semaines d'aménorrhée), la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à : • une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) • un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios. En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter : • un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après de très faibles doses de médicament • une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé. En conséquence, l'AAS à des doses de 100 mg par jour ou plus est contre-indiqué au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) (voir rubrique 4.3). **Allaitement :** L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement. **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 du système immunitaire :** Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke, rhinite, éruption cutanée, urticaire, et parfois détresse cardio-respiratoire voire choc anaphylactique. **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 (particulièrement chez des patients avec une hypertension non contrôlée). Dans certains cas, le pronostic vital peut être engagé. Des accidents hémolytiques graves ont été observés après administration de fortes doses d'AAS chez des sujets atteints d'un déficit en G6PD. **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 :** Effets sur le système nerveux central : céphalées, sensation vertigineuse, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement les premiers signes d'un surdosage (voir rubrique 4.9). Hémorragie intracrânienne. **Affections gastro-intestinales :** Des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité ont été rapportés. Des lésions telles qu'une gastrite, 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. 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. **Affections hépatobiliaires :** Elévations des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire (insuffisance hépatique). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Urticaire, réactions cutanées, pouvant être sévères (érythème polymorphe exsudatif). **Troubles rénaux et des voies urinaires :** Insuffisance rénale aiguë, particulièrement chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante, une décompensation cardiaque, ou en cas de traitement diurétique concomitant. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Syndrome de Reye (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables.** La déclaration des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament après son autorisation est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent et dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. **4.9. Surdosage.** Le surdosage est peu probable en raison de la faible quantité d'acide acétylsalicylique présente dans ASPIRINE PROTECT. Toutefois des cas d'intoxication (surdosage accidentel) chez les très jeunes enfants ou le surdosage thérapeutique chez les sujets âgés, potentiellement d'évolution fatale, peuvent se présenter comme décrits ci-dessous. **Symptômes :** • intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, sont les signes 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. Les manifestations suivantes peuvent également apparaître : hyperthermie et hypersudation aboutissant à une déshydratation, agitation, convulsions, hallucinations et hypoglycémie. Une dépression du système nerveux central peut aboutir à un coma, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt respiratoire. **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.** **ANTI-THROMBOTIQUES/ INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE, HEPARINE EXCLUE (B01AC06 : sang, organes hématopoïétiques).** 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. 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 cardio-vasculaires 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 (Étude 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 (300 mg de vitamine E associée à 250 mg de Vitamine C et 10 mg de bêta carotène) à un placebo chez des patients présentant une Artériopathie des Membres Inférieurs (AOMI) de stade III ou IV (ou pathologie artérielle périphérique). Le critère de jugement principal était l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals, 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 64 % (p = 0,016 ou HR = 0.35 (IC 95 %: 0.15-0.82). 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 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 ou de cause inconnue) et de toutes les composantes de ce critère de jugement (p<0.0001), dans toutes les catégories de patients concernés (antécédents d'IDM, IDM aigu, antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC aigu, autres patients à haut risque, p<0.0001). La réduction du risque était d'environ 25 % dans les 188 essais (94 819 patients) réalisés en dehors de la phase aiguë de l'AVC. Une mise à jour de la méta-analyse de l'ATC 2002, restreinte aux essais comparant l'aspirine seule et comprenant l'étude CLIPS, réalisée chez des patients atteints d'une AOMI, a regroupé 46 études ayant inclus 86 662 patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée. Les résultats de cette méta-analyse confirment que l'aspirine apporte un bénéfice comparable à celui de l'ensemble des antiagrégants en termes d'événements vasculaires (environ 21 %, p<0,0001), d'infarctus non mortel (environ 40 %, p<0,0001), d'AVC non mortel (environ 22 %, p<0,0001) et de mortalité toutes causes (environ 14 %, p<0,0001). Le risque de saignement majeur est augmenté significativement par l'aspirine d'environ 87 % (p<0,0001). Dans la catégorie des patients présentant une AOMI, l'aspirine a réduit significativement le risque d'événement vasculaire d'environ 50 % (p<0,001) et d'AVC non mortel d'environ 74 % (p=0,03). Les différences sur les autres critères de jugement n'étaient pas significatives, mais étaient compatibles avec celles observées dans l'ensemble des patients à haut risque cardiovasculaire. 16 études randomisées de prévention des accidents vasculaires cérébraux par une thérapie anti-thrombotique ont été réalisées chez des 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 [95 % CI, 2 %-38 %] contre 62 % pour la warfarine [95 % CI, 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.** Après administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Durant et après absorption, l'acide acétylsalicylique est transformé en acide salicylique, son principal métabolite. La concentration plasmatique maximale en acide acétylsalicylique est atteinte après 10 - 20 minutes et celle de l'acide salicylique après 0,3 à 2 heures. En raison de l'enrobage du comprimé gastro-résistant d'ASPIRINE PROTECT, la substance active n'est pas libérée dans l'estomac mais dans le milieu alcalin de l'intestin. L'absorption de l'acide acétylsalicylique est retardée de 3-6 heures après l'administration du comprimé gastro-résistant comparativement à un comprimé à libération immédiate. L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans l'organisme. L'acide salicylique passe dans le lait maternel et traverse le placenta. L'acide salicylique est éliminé de façon prédominante par métabolisme hépatique. Ses métabolites sont l'acide salicylurique, le glucuronide phénolique salicylique, le glucuronide salicylacyl, l'acide gentisique et l'acide gentisurique. L'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante, son métabolisme étant limité par la capacité enzymatique du foie. La demi-vie d'élimination varie de 2 à 3 heures pour de faibles doses jusqu'à 15 heures pour des doses élevées. L'acide salicylique et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. **5.3. Données de sécurité préclinique.** Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté. Dans des études chez l'animal, les salicylates ont causé des atteintes rénales à doses élevées mais pas d'autres lésions organiques. La mutagénicité de l'acide acétylsalicylique a été largement étudiée in vitro et in vivo. Un potentiel mutagène n'a pas été trouvé. Il en est de même pour les études de carcinogénicité. Les salicylates ont montré des effets tératogènes dans des études chez l'animal et sur différentes espèces. Des troubles de l'implantation, des effets embryo et foetotoxiques et des troubles de l'apprentissage chez la progéniture après une exposition prénatale ont été décrits. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES.** **6.1. Liste des excipients :** Amidon de maïs, poudre de cellulose. **Pelliculage :** copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1, polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, talc, citrate de triéthyle. **6.2. Incompatibilités :** Sans objet. **6.3. Durée de conservation :** 5 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 l'humidité. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** 30, 50 ou 90 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** **BAYER HEALTHCARE** - 220, avenue de la Recherche - 59120 LOOS. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** • 269 399-3 ou 34009 269 399 3 9 : 30 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium) • 269 400-1 ou 34009 269 400 1 0 : 50 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium) • 269 401-8 ou 34009 269 401 8 8 : 90 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium). **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** 11 Avril 2013. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Juillet 2014. **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. Remboursé Sécurité Sociale 65 %. Agréé aux Collectivités. Prix : 1,86 e (boîte de 30). CTJ : 0.06 e. **BAYER HEALTHCARE.** Pharmacovigilance (N° Vert) : 0 800 87 54 54. www.bayerhealthcare.fr. Conformément à la charte de la visite médicale et en vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, nous vous informons que vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer HealthCare, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex. Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Healthcare : PR.France@bayer.com.

