

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Acetylsalicylic acid Krka 100 mg comprimés gastrorésistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastrorésistant contient 100 mg acide acétylsalicylique.

Excipients à effet notoire:

Lactose monohydraté 60 mg par comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant

Acetylsalicylic acid Krka 100 mg: comprimés pelliculés, ronds, biconvexes, blancs avec un diamètre d'environ 8,1 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients souffrant d'angor stable.
- Antécédent d'angor instable, excepté pendant la phase aiguë.
- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage coronaire (CABG).
- Angioplastie coronaire, excepté pendant la phase aiguë.
- Prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'origine ischémique, à condition d'avoir pu exclure une hémorragie intracérébrale.

Acetylsalicylic acid Krka est déconseillé dans les situations d'urgence. Son utilisation est limitée à la prévention secondaire en traitement chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde:

La posologie recommandée est de 75-160 mg une fois par jour.

Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients souffrant d'angor stable:

La posologie recommandée est de 75-160 mg une fois par jour.

Antécédent d'angor instable, excepté pendant la phase aiguë:

La posologie recommandée est de 75-160 mg une fois par jour.

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage coronaire (CABG):

La posologie recommandée est de 75-160 mg une fois par jour.

Angioplastie coronaire, excepté pendant la phase aiguë:

La posologie recommandée est de 75-160 mg une fois par jour.

Prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'origine ischémique, à condition d'avoir pu exclure une hémorragie intracérébrale:

La posologie recommandée est de 75-325 mg une fois par jour.

Acetylsalicylic acid Krka ne devrait pas être utilisé à des doses plus élevées, à moins conseillé par un médecin, et la dose ne peut pas dépasser 325 mg par jour.

Pour le dosage, les directives nationales et locales de traitement devraient être pris en compte.

Personnes âgées

De façon générale, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés qui sont plus sujets à présenter des événements indésirables. La posologie adulte habituelle est recommandée en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement doit être revu à intervalles réguliers.

Population pédiatrique

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 16 ans, excepté sur avis médical quand les avantages l'emportent sur les risques (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés tels quels avec une quantité suffisante de liquide (1/2 verre d'eau). Etant donné le caractère gastrorésistant de l'enrobage, les comprimés ne doivent pas être écrasés, ni brisés ou mâchés parce que cet enrobage prévient les effets irritants sur l'intestin.

Durée d'administration:

Le traitement à long terme avec la dose la plus faible possible.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés de l'acide salicylique ou aux inhibiteurs de la prostaglandine synthétase (p. ex. chez certains patients asthmatiques qui peuvent présenter une crise ou un évanouissement) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Présence ou antécédents d'ulcères gastroduodénaux et/ou d'hémorragies gastriques/intestinales récidivants ou d'autres formes de saignement tels que des hémorragies vasculaires cérébrales
- Diathèse hémorragique; troubles de la coagulation de type hémophilie et thrombopénie
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance cardiaque sévère
- Utilisation de posologies >100 mg/jour au cours du troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.6)
- Utilisation de méthotrexate à des posologies >15 mg/semaine (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acetylsalicylic acid Krka ne doit pas être utilisé en tant qu'anti-inflammatoire/analgésique/antipyrétique.

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

Utilisation recommandée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les adolescents/enfants de moins de 16 ans, sauf si les avantages attendus l'emportent sur les risques. L'acide acétylsalicylique peut être un facteur contributif d'apparition du syndrome de Reye chez certains enfants.

Le risque d'hémorragie augmente particulièrement pendant et après les interventions chirurgicales (même en cas d'interventions mineures, p. ex. une extraction dentaire). A utiliser également avec précaution avant une intervention chirurgicale, y compris une extraction dentaire. Un arrêt temporaire du traitement peut s'imposer.

Acetylsalicylic acid Krka est déconseillé en cas de ménorragie, car il peut augmenter le saignement menstruel.

Acetylsalicylic acid Krka doit être employé avec précaution en cas d'hypertension, d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal ou d'épisodes hémorragiques, ou encore, de traitement anticoagulant.

Les patients doivent signaler tout saignement inhabituel à leur médecin. Si un saignement ou une ulcération de siège gastro-intestinal survient, le traitement doit être abandonné.

L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les patients dont les fonctions rénales ou hépatiques sont modérément altérées (il est contre-indiqué en cas d'insuffisance sévère), ainsi que chez les personnes déshydratées, car l'utilisation d'un AINS peut entraîner une dégradation de la fonction rénale. Des tests hépatiques fonctionnels doivent être réalisés régulièrement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'acide acétylsalicylique peut déclencher un bronchospasme et une crise d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont la présence d'un asthme, d'un rhume des foins, de polypes nasaux ou d'une maladie respiratoire chronique. Les patients qui présentent une réaction allergique à d'autres substances (p. ex. sous la forme de réactions cutanées, de démangeaisons ou d'urticaire) sont également à risque.

De graves réactions cutanées, dont le syndrome de Steven-Johnson, ont été rarement signalées en association avec l'utilisation d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8). Il faut arrêter la prise de Acetylsalicylic acid Krka dès les premiers signes d'éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.

Les patients âgés sont particulièrement sujets aux effets indésirables des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique, dont en particulier les saignements et perforations gastro-intestinaux, qui peuvent leur être fatals (voir rubrique 4.2). Quand un traitement prolongé s'impose, les patients doivent être revus régulièrement.

Il est déconseillé d'administrer des traitements concomitants par Acetylsalicylic acid Krka et d'autres médicaments altérant l'hémostase (p. ex. les anticoagulants de type warfarine, les agents thrombolytiques et antiplaquettaires, les médicaments anti-inflammatoires et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), sauf s'ils sont strictement indiqués, car ils peuvent aggraver le risque d'hémorragie (voir rubrique 4.5). Si la combinaison ne peut être évitée, une recherche attentive d'éventuels signes de saignement est recommandée.

La prudence est recommandée chez les patients recevant en concomitance des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération, comme les corticostéroïdes oraux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et le déférasirox (voir rubrique 4.5).

L'acide acétylsalicylique à faibles doses réduit l'excrétion de l'acide urique. Il est donc possible que les

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

patients qui ont tendance à présenter une diminution de l'excrétion de l'acide urique contractent une crise de goutte (voir rubrique 4.5).

Le risque d'effet hypoglycémiant des sulfonyles et de l'insuline peut être renforcé par une dose excessive de Acetylsalicylic acid Krka (voir rubrique 4.5).

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.

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

Associations contre-indiquées

Méthotrexate (aux posologies >15 mg/semaine):

L'association des deux médicaments renforce la toxicité hématologique du méthotrexate sous l'effet du ralentissement de la clairance rénale du méthotrexate exercé par l'acide acétylsalicylique. L'utilisation concomitante de méthotrexate (aux posologies > 15 mg/semaine) et de Acetylsalicylic acid Krka est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations non recommandées

Agents uricosuriques et, p. ex. probénécide, sulfinpyrazone

Les salicylés inversent l'effet du probénécide et sulfinpyrazone. Cette combinaison doit donc être évitée.

Combinaisons exigeant des précautions d'emploi ou à prendre en compte

Anticoagulants et thrombolytiques, p. ex. coumarine, héparine, warfarine, alteplase

Augmentation du risque de saignements par inhibition de la fonction thrombocytaire, lésion de la muqueuse duodénale et 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, le traitement par l'acide acétylsalicylique ne doit pas être initié dans les premières 24 heures après le traitement par alteplase chez les patients atteints d'AVC aigu. L'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée.

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

Augmentation du risque de saignement gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).

Antidiabétiques, p. ex. sulfonyles et insuline

Les salicylés peuvent renforcer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Ainsi, un certain réajustement à la baisse du dosage de l'antidiabétique peut être approprié si de grandes doses de salicylates sont utilisées. Des contrôles accrus de la glycémie sont recommandés.

Digoxine et lithium

L'acide acétylsalicylique entrave l'excrétion rénale de la digoxine et du lithium, ce qui en augmente les concentrations plasmatiques. Un suivi des concentrations plasmatiques de digoxine et de lithium est recommandé au moment d'instaurer ou d'arrêter le traitement par acide acétylsalicylique. Un ajustement de la dose peut s'imposer.

Diurétiques et médicaments antihypertenseurs

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

Les AINS peuvent réduire les effets antihypertenseurs des diurétiques et d'autres agents antihypertenseurs. Comme avec les autres AINS, l'administration concomitante d'un IECA augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Diurétiques de l'anse: Risque d'insuffisance rénale aiguë sous l'effet de la diminution de la filtration glomérulaire liée à la réduction de la synthèse rénale de prostaglandines. L'hydratation du patient et le suivi de sa fonction rénale sont recommandés au début du traitement.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

Ces substances peuvent entraîner une acidose sévère et renforcer la toxicité au niveau du système nerveux central.

Corticostéroïdes systémiques

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

Méthotrexate (aux posologies <15 mg/semaine):

L'association des deux médicaments renforce la toxicité hématologique du méthotrexate sous l'effet du ralentissement de la clairance rénale du méthotrexate exercé par l'acide acétylsalicylique. Des contrôles hebdomadaires de la formule sanguine doivent donc être effectués lors des premières semaines d'administration de la combinaison. Il convient également de renforcer le suivi en présence d'une insuffisance rénale, même légère, ainsi que chez les personnes âgées.

Autres AINS

Augmentation du risque d'ulcérations et de saignements gastro-intestinaux du fait du caractère synergique des effets.

Ibuprofène

D'après les données expérimentales, l'ibuprofène peut entraver les effets des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire quand ces produits sont administrés en concomitance. Toutefois, le caractère lacunaire de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation de données recueillies *ex vivo* à la situation clinique empêchent toute conclusion définitive quant à l'utilisation classique de l'ibuprofène, et il ne faut guère s'attendre à observer un effet cliniquement pertinent lors d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Métamizole

Le métamizole peut réduire l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'il est pris en même temps. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'acide acétylsalicylique à faible dose pour cardioprotection.

Cyclosporine, tacrolimus

L'utilisation concomitante d'AINS et de cyclosporine ou de tacrolimus peut augmenter les effets néphrotoxiques de ces deux derniers médicaments. Il faut donc surveiller la fonction rénale en cas d'utilisation concomitante de ces agents et d'acide acétylsalicylique.

Valproate

Selon certains rapports, l'acide acétylsalicylique diminuerait la liaison du valproate à l'albumine sérique et augmenterait ainsi ses concentrations plasmatiques libres à l'équilibre.

Phénytoïne

Les salicylés diminuent la liaison de la phénytoïne à l'albumine plasmatique. Ce phénomène peut provoquer une réduction de la concentration totale de phénytoïne dans le plasma, tout en augmentant sa fraction libre. La fraction non liée et, par conséquent, l'effet thérapeutique ne semblent pas s'en trouver altérés de façon significative.

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

Alcool

L'administration concomitante d'alcool et d'acide acétylsalicylique augmente le risque de saignement gastro-intestinal.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Faibles doses (jusqu'à 100 mg/jour):

Selon les études cliniques, l'utilisation obstétricale restreinte de posologies allant jusqu'à 100 mg/jour exigent un suivi spécialisé, mais semblent inoffensives.

Posologies comprises entre 100 et 500 mg/jour:

L'expérience clinique des posologies comprises entre 100 et 500 mg/jour est lacunaire. Dès lors, les recommandations reprises ci-dessous à propos des posologies de 500 mg/jour et plus s'appliquent également à cette fourchette de doses.

Posologies de 500 mg/jour et plus:

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter défavorablement la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Selon les données des études épidémiologiques, le risque de fausse couche, de malformation cardiaque ou de laparochisis augmente après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire passait de moins de 1% à 1,5% environ. Ce risque semble augmenter parallèlement à la dose et à la durée de la thérapie. Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines augmentait les pertes pré- et post-implantation et la mortalité embryonnaire et fœtale. De plus, une élévation de l'incidence de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, était signalée chez les animaux qui avaient reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse. Au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue. Si l'acide acétylsalicylique est utilisé par une femme souhaitant une grossesse ou au cours des premier et deuxième trimestres d'une grossesse, la dose et la durée du traitement doivent être réduites autant que possible.

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

le fœtus à:

- une toxicité cardio-pulmonaire (par fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale, pouvant évoluer en insuffisance rénale avec oligoamnios.

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

- un risque d'allongement du temps de saignement par un effet antiagrégant pouvant se manifester même à très faibles doses;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou un allongement de la durée du travail.

Par conséquent, l'acide acétylsalicylique à la posologie de 100 mg/jour et plus est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de grossesse.

Allaitement

De faibles quantités de salicylés et de leurs métabolites sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de notifications d'effets indésirables chez le nourrisson jusqu'ici, l'utilisation à court terme de la posologie recommandée n'impose pas la suspension de l'allaitement. En cas d'utilisation à long

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

terme et/ou d'administration de doses plus élevées, il faut arrêter l'allaitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés sous Acetylsalicylic acid Krka.

Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques et des effets indésirables de l'acide acétylsalicylique, aucune influence sur la réactivité et l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendue.

4.8 Effets indésirables

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation des tendances aux saignements	/	Thrombopénie, granulocytose, anémie aplastique	Cas de saignements caractérisés par un allongement du temps de saignement, de type épistaxis, saignement gingival. Les symptômes peuvent persister pendant une période de 4 à 8 jours après l'arrêt de l'acide acétylsalicylique. Il peut en résulter une augmentation du risque de saignement à l'occasion d'interventions chirurgicales. Existence manifeste (hématémèse, méléna) ou occulte d'un saignement gastro-intestinal pouvant entraîner une anémie ferriprive (phénomène plus fréquent aux doses élevées).
Affections du système immunitaire	/	/	Réactions d'hypersensibilité, angioedème, œdème allergique, réactions anaphylactiques, choc compris	/
Troubles du métabolisme et de la nutrition	/	/	/	Hyperuricémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux	/	/	Hémorragie intracrânienne	Céphalée, vertige

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

Affections de l'oreille et du labyrinthe	/	/	/	Diminution des capacités auditives; acouphènes
Affections vasculaires	/	/	Vascularite hémorragique	/
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	/	Rhinite, dyspnée	Bronchospasme, crises d'asthme	/
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée	/	Hémorragie gastro-intestinale abondante,	Ulcères et perforations gastriques ou duodénaux
Affections hépatobiliaires	/	/	Syndrome de Reye	Insuffisance hépatique, augmentation de l'enzyme hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	/	Urticaire	Syndrome de Steven-Johnson, syndrome de Lyell, purpura, érythème noueux, érythème polymorphe	/
Affections du rein et des voies urinaires	/	/	/	Insuffisance 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 fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta 40/40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Malgré l'existence de variations interindividuelles considérables, on peut penser que la dose toxique avoisine 200 mg/kg chez l'adulte et 100 mg/kg chez l'enfant. La dose létale d'acide acétylsalicylique est de 25 à 30 grammes. Les concentrations plasmatiques en salicylés supérieures à 300 mg/l signent une intoxication. Les concentrations plasmatiques supérieures à 500 mg/l chez l'adulte et 300 mg/l chez l'enfant provoquent généralement une toxicité sévère.

Une dose excessive peut être néfaste aux patients âgés et plus encore aux enfants en bas âge (le surdosage thérapeutique ou les intoxications accidentelles fréquentes peuvent être fatales).

Symptômes des intoxications modérées

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

Acouphènes, troubles auditifs, céphalée, vertige, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et douleur abdominale).

Symptômes des intoxications sévères

Les symptômes sont liés à une perturbation sévère de l'équilibre acido-basique. Au départ, une hyperventilation se produit, qui entraîne une alcalose respiratoire. Une acidose respiratoire lui succède par inhibition du centre respiratoire. Une acidose métabolique s'ajoute sous l'effet du salicylé. Comme les jeunes enfants ne sont souvent pas examinés avant qu'ils aient atteint un stade tardif d'intoxication, ils sont habituellement déjà au stade de l'acidose.

Les symptômes suivants peuvent également survenir: hyperthermie et transpiration entraînant une déshydratation, impression d'une incapacité de rester tranquille, convulsions, hallucinations et hypoglycémie. Une dépression du système nerveux peut provoquer un coma, un collapsus cardiovasculaire ou un arrêt respiratoire.

Traitement du surdosage

L'ingestion d'une dose toxique impose l'admission à l'hôpital. En cas d'intoxication modérée, il faut essayer d'induire des vomissements.

En cas d'échec, un lavage gastrique peut être tenté au cours de la première heure qui suit l'ingestion d'une quantité substantielle du médicament. On administrera ensuite du charbon activé (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif).

Le charbon activé peut être administré en une dose unique (50 g chez l'adulte, 1 g/kg de poids corporel chez l'enfant de 12 ans ou moins).

Alcalinisation de l'urine (250 mmol de NaHCO₃ pendant trois heures) tout en contrôlant le pH urinaire.

En cas d'intoxication sévère, il faut préférer l'hémodialyse.

Les autres manifestations sont à traiter de façon symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antithrombotiques: inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'héparine, code ATC: B01AC06.

Mécanisme d'action

L'acide acétylsalicylique inhibe l'activation des plaquettes: en bloquant la cyclo-oxygénase plaquettaire par acétylation, il inhibe la synthèse du thromboxane A₂, substance physiologique active qui, libérée par les plaquettes, jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses. L'inhibition de la synthèse du TXA₂ est irréversible, parce que les thrombocytes, dépourvus de noyau (et donc de toute possibilité de synthèse de protéines), sont incapables de produire une nouvelle cyclo-oxygénase, quand celle qu'ils possédaient est acétylée par l'acide acétylsalicylique.

Effets pharmacodynamiques

L'administration répétée de 20 à 325 mg entraîne une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95%. Etant donné la nature irréversible de la liaison, l'effet persiste pendant toute la durée de vie des thrombocytes (7 à 10 jours). L'effet inhibiteur ne s'épuise pas en cas de thérapie à long terme, et l'activité enzymatique reprend progressivement à mesure du renouvellement des plaquettes, 24 à 48 heures après l'interruption du traitement.

L'acide acétylsalicylique allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100% en moyenne, mais on observe des variations individuelles.

D'après les données expérimentales, l'ibuprofène peut entraver les effets des faibles doses d'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire quand ces produits sont administrés en concomitance.

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

Une étude a révélé que l'administration d'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène, 8 h avant ou 30 min après la prise d'acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg), diminue l'effet de cet acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, le caractère lacunaire de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation de données recueillies *ex vivo* à la situation clinique empêchent toute conclusion définitive quant à l'utilisation classique de l'ibuprofène, et il ne faut guère s'attendre à observer un effet cliniquement pertinent lors d'une utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après son administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Son principal site d'absorption est l'intestin grêle proximal. Toutefois, une portion significative 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 d'Acetylsalicylic acid Krka comprimés gastro-résistants, les taux plasmatiques maximaux d'acide acétylsalicylique et d'acide salicylique sont atteints, respectivement, 3.5 et 4.5 heures environ après une administration à jeun. Si les comprimés sont pris en mangeant, les taux plasmatiques maximaux s'observent à peu près 3 heures plus tard qu'à jeun.

Distribution

L'acide acétylsalicylique et son principal métabolite, l'acide salicylique, sont largement liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, et se distribuent rapidement dans tous les compartiments de l'organisme. Le degré de liaison aux protéines de l'acide salicylique dépend fortement des deux concentrations, d'acide salicylique et d'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. Il est ensuite principalement converti en glycine et en produits conjugués à l'acide glucuronique, ainsi qu'en traces d'acide gentisique.

La cinétique d'élimination de l'acide salicylique dépend de la dose, car le métabolisme est freiné par la capacité des enzymes hépatiques. Dès lors, la demi-vie d'élimination varie: elle est de 2 à 3 heures après de faibles doses, 12 heures après les doses analgésiques habituelles et 15 à 30 heures après les doses thérapeutiques élevées ou en cas d'intoxication.

Excrétion

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 les études expérimentales menées sur les animaux, les salicylés ne lésaient pas d'autre organe que les reins.

Dans les études effectuées chez le rat, une fœtotoxicité et des effets tératogènes étaient observés en cas d'administration de doses d'acide acétylsalicylique toxiques pour la mère. On ignore toutefois les répercussions cliniques, car les doses utilisées dans les études non cliniques sont beaucoup plus élevées (7 fois au moins) que les doses maximales recommandées dans les indications cardiovasculaires ciblées.

L'acide acétylsalicylique a été largement étudié sur le plan des effets mutagènes et cancérigènes.

L'ensemble des résultats des études effectuées chez la souris et le rat ne révèle aucun indice d'une quelconque action mutagène ou cancérigène.

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau de la tablette

Lactose monohydraté
Cellulose, microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Amidon de pomme de terre

Pelliculage

Talc
Triacétine
Méthacrylique-copolymère d'acrylate d'éthyle (1: 1) 30%
Sodium dodécylsulfate *
Polysorbate 80 *

* Il peut contenir du dodécylsulfate de sodium et du polysorbate 80

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 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/Aluminium).

Présentations:

Plaquettes: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 et 168 de comprimés gastrorésistants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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 MARCHE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE

BE505937

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

Date de première autorisation: 14/02/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2019