

1. DENOMINATION

ASPIRINE PROTECT 300 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique 300,00 mg
Pour un comprimé gastro-résistant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Prévention secondaire après un premier accident ischémique coronarien ou cérébral d'origine athéromateuse : 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,
 - lors d'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence),
 - après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué.

- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronarien.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte. Voie orale.

La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau. Ce traitement n'est pas adapté aux situations d'urgence.

Ce médicament ne sera administré que sur prescription médicale.

4.3. Contre-indications

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

- ulcère gastro-duodéal en évolution,
- antécédents d'hypersensibilité aux salicylés (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 4.5),
- en dehors d'utilisations extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est CONTRE-INDIQUÉ à partir du 6ème mois (Voir rubrique 4.6).

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- en cas d'association (Voir rubrique 4.5) aux médicaments suivants :

+ les anticoagulants oraux

+ les héparines (voie parentérale),

+ la ticlopidine,

+ les uricosuriques (benzbromarone, probénécide),

- + **les autres A.I.N.S.** 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 4.6).

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Précautions d'emploi :

- antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal, d'hémorragies digestives, particulièrement en cas de prise simultanée de boissons alcoolisées,
- insuffisance rénale,
- asthme.

4.5. 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).

Associations déconseillées

- + **Anticoagulants oraux** : augmentation du risque hémorragique des anticoagulants oraux (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale). Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.
- + **Autres A.I.N.S. si l'aspirine est prescrite à fortes doses** : 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 gastroduodénale par les salicylés).
- + **Ticlopidine** : augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes 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).

Association nécessitant des précautions d'emploi :

- + **Pentoxifylline** : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement.
- + **Antidiabétiques (insuline, chlorpropamide)** : majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.
- + **Glucocorticoïdes par voie générale** : 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** : pour les salicylés à fortes doses, 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.
- + **Interféron alpha** : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- + **Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine** : 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.

4.6. Grossesse et allaitement

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 **4ème et 5ème 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 ;
- . à partir du **6ème mois** de la grossesse, l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer :
 - le foetus 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 anti-agrégant se manifeste dès les 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* ;
- à partir du **6ème 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-INDIQUÉ** à partir du 6ème mois.

Allaitement

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

4.7. Effets sur la capacité de conduire des véhicules et l'utilisation de machines

Sans objet.

4.8. 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, oedème de Quincke, accident anaphylactiques).
- *Autres* : douleurs abdominales.

4.9. 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 cliniques 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 la réduction de la posologie.
- intoxication sévère : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Traitement :

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTI-THROMBOTIQUE / INHIBITEURS DE L'AGREGATION PLAQUETTAIRE, HEPARINE EXCLUE

(B01 AC06 : 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 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 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.

Une étude de pharmacologie clinique sur 8 jours de traitement a mis en évidence que, dans les conditions de l'étude, cette forme à délitement entérique administrée à 300 mg/j entraînait significativement moins de lésions gastriques (selon le score de LANZA) qu'une forme galénique standard d'aspirine prescrite à posologie identique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le principe actif n'est pratiquement pas libéré du comprimé en milieu acide, alors qu'en milieu intestinal à pH 6,8, la dissolution de l'acide acétylsalicylique présent dans les comprimés est quasi complète en 90 minutes.

La demi-vie plasmatique de l'acide acétylsalicylique est d'environ 20 minutes puis il est rapidement hydrolysé en acide salicylique. Les salicylates plasmatiques sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques. La concentration maximale en acide salicylique est atteinte 5 à 6 heures après l'administration. La demi-vie plasmatique de l'acide salicylique est de l'ordre de 2 à 3 heures. L'élimination urinaire augmente avec le pH urinaire, la demi-vie d'élimination de l'acide salicylique est dose dépendante.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, poudre de cellulose, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1 : 1 (Eudragit L30D), talc, citrate de triéthyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenance du récipient

28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium)

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium)

90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

343.000-8 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium)

343.001-4 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium)

343.002-0 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polypropylène/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non soumis à prescription médicale.

Remboursé Sécurité Sociale. Agréé aux Collectivités.

Prix : 2.62 euros (boite de 30). CTJ : 0.09 euros.

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

BAYER SANTE

220, avenue de la Recherche

59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00

Pharmacovigilance (N° Vert) : 0 800 87 54 54

www.bayerhealthcare.fr

10. DATE D'APPROBATION, REVISION

Août 2009

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, 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 Santé, 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 Santé : PR.France@bayer.com

V01/12