

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ASA 100 EG 100 mg comprimés gastro-résistants

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 100 mg d'acide acétylsalicylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant

100 mg: comprimés pelliculés ronds, blancs, biconvexes et d'un diamètre de 7,2 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.
- 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.

ASA 100 EG 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 100 mg une fois par jour.

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

La posologie recommandée est de 100 mg une fois par jour.

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

La posologie recommandée est de 100 mg une fois par jour.

*Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage coronaire:*

La posologie recommandée est de 100 mg une fois par jour.

*Angioplastie coronaire, excepté pendant la phase aiguë:*

La posologie recommandée est de 100 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 100 mg une fois par jour.

La posologie habituelle à long terme est de 100 mg une fois par jour. Dans certaines circonstances, une posologie plus élevée peut être indiquée, en particulier à court terme, et l'on peut utiliser jusqu'à 300 mg par jour sur avis médical.

Populations particulières

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 gastro-résistant 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.

### **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**

ASA 100 EG ne doit pas être utilisé en tant qu'anti-inflammatoire/analgésique/antipyrétique.

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.

ASA 100 EG est déconseillé en cas de ménorragie, car il peut augmenter le saignement menstruel.

ASA 100 EG doit être employé avec précaution en cas d'hypertension, d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal 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 ASA 100 EG 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 ASA 100 EG 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 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 sulfonylurées et de l'insuline peut être renforcé par une dose excessive de ASA 100 EG (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé gastro-résistant, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **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 ASA 100 EG est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Associations non recommandées

*Agents uricosuriques, p. ex. probénécide*

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

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

*Anticoagulants, p. ex. coumarine, héparine, warfarine*

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).

*Agents antiplaquettaires (p. ex. clopidogrel 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. sulfonylurées*

Les salicylés peuvent renforcer l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées.

*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*

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: 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 et de saignement gastro-intestinaux peut augmenter si l'acide acétylsalicylique et des corticostéroïdes sont coadministrés (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 de façon concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'acide acétylsalicylique à faible dose pour la cardioprotection.

*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.

*Alcool*

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

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

#### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

#### **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 ASA 100 EG.

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**

Les effets indésirables sont groupés par classe de système d'organes. Dans chacune de ces classes, les fréquences sont définies comme suit: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<p><i>Fréquent:</i> Augmentation des tendances aux saignements</p> <p><i>Rare:</i> Thrombopénie, granulocytose, anémie aplastique</p> <p><i>Fréquence indéterminée:</i> 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).</p>
<b>Affections du système immunitaire</b>	<p><i>Rare:</i> Réactions d'hypersensibilité, angioœdème, œdème allergique, réactions anaphylactiques, choc compris</p>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<p><i>Fréquence indéterminée:</i> Hyperuricémie</p>
<b>Affections du système nerveux</b>	<p><i>Rare:</i> Hémorragie intracrânienne</p> <p><i>Fréquence indéterminée:</i> Céphalée, vertige</p>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	<p><i>Fréquence indéterminée:</i> Diminution des capacités auditives; acouphènes</p>
<b>Affections vasculaires</b>	<p><i>Rare:</i> Vascularite hémorragique</p>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<p><i>Peu fréquent:</i> Rhinite, dyspnée</p> <p><i>Rare:</i> Bronchospasme, crises d'asthme</p>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	<p><i>Rare:</i> Ménorragie</p>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<p><i>Fréquent:</i> Dyspepsie</p> <p><i>Rare:</i> Hémorragie gastro-intestinale abondante, nausées, vomissements</p> <p><i>Fréquence indéterminée:</i> Ulcères et perforations gastriques ou duodénaux</p>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<p><i>Fréquence indéterminée:</i> Insuffisance hépatique</p>
<b>Affections de la peau et du</b>	<p><i>Peu fréquent:</i></p>

<b>tissu sous-cutané</b>	Urticaire  <i>Rare:</i> Syndrome de Steven-Johnson, syndrome de Lyell, purpura, érythème noueux, érythème polymorphe
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<i>Fréquence indéterminée:</i> Insuffisance rénale

#### 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:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

### **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

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 NaHCO<sub>3</sub> 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.

L'acide acétylsalicylique inhibe l'activation des plaquettes: en bloquant la cyclo-oxygénase plaquettaire par acétylation, il inhibe la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub>, substance physiologique active qui, libérée par les plaquettes, jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromatoseuses.

L'inhibition de la synthèse du TXA<sub>2</sub> 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.

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.

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'ASA 100 EG comprimés gastro-résistants, les taux plasmatiques maximaux d'acide acétylsalicylique et d'acide salicylique sont atteints, respectivement, 5 et 6 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.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé:*

Cellulose microcristalline

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

Acide stéarique

*Pelliculage :*

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)

Polysorbate 80

Laurylsulfate de sodium

Citrate de triéthyle

Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Boîtes de plaquettes: A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Piluliers: Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette (PVC/PVDC/Aluminium)

Pilulier (PEHD) muni d'un opercule en plastique (PEBD)

Pilulier (PEBD) muni d'un opercule en plastique (PP)

*Présentations:*

Plaquettes: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 168, 266 comprimés gastro-résistants

Piluliers: 10, 30, 50, 100, 500 comprimés gastro-résistants

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**

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Plaquette (PVC/PVDC/Aluminium) BE426474

Pilulier (PEHD) muni d'un opercule en plastique (PEBD) BE426483

Pilulier (PEBD) muni d'un opercule en plastique (PP) BE426492

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 30/08/2012

Date de dernier renouvellement : 07/09/2016

## **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 05/2024.