1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARDIOASPIRINE 100 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique 100 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés gastro-résistants

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cardioaspirine est un médicament indiqué chez l'adulte.

Thérapeutique

- Traitement aigu en cas de : infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, pontage aorto-coronaire, angioplastie coronaire et dérivation d'épuration extrarénale (= dialysis-shunt).

Prophylaxie

- Prophylaxie secondaire après infarctus du myocarde, après une ischémie cérébrale transitoire (= transient ischemic attack = TIA) ou un autre accident cérébro-vasculaire (ACV), et également en cas de syndrome de Kawasaki.

Dans le traitement des groupes à risques coronariens, la Cardioaspirine est à considérer comme une thérapeutique additionnelle et non alternative.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les études cliniques n'ont pas encore permis de déterminer la posologie et la durée de traitement optimales dans les indications cardio- et cérébrovasculaires.

- *dans le traitement de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine instable*: (100 à 300 mg par jour) 1 à 3 comprimés répartis sur la journée

En cas d'un infarctus aigu du myocarde, la première dose administrée doit se situer entre 300 mg et 600 mg (voir ci-dessous«Mode d'administration»). La première dose doit être brisée ou mâchée avant d'être ingérée.

- *dans la prophylaxie secondaire de l'infarctus du myocarde* (prophylaxie de récidive), après une TIA ou un autre ACV: 1 - 2 comprimés par jour
- *syndrome de Kawasaki*
  - inhibition de l'inflammation durant la phase fébrile: dose initiale de 30 mg/kg/jour, en association à des immunoglobulines.
  - inhibition de l'agrégation plaquettaire en vue de la prophylaxie d'anévrismes coronaires: à partir de la 2ième à 3ième semaine, poursuivre l'acide acétylsalicylique à un dosage de 5 mg/kg/jour.

    Comme la posologie dans le traitement du syndrome de Kawasaki est déterminée par le poids corporel, il peut s'avérer nécessaire, le cas échéant, de briser/couper les comprimés de Cardioaspirine. Dans ce cas, il y a lieu de tenir compte du fait que la protection de la muqueuse gastrique n'est pas garantie.

Mode d'administration

Prenez de préférence les comprimés gastrorésistants au moins 30 minutes avant le repas, avec beaucoup d'eau. Les comprimés gastrorésistants ne peuvent pas être brisés, coupés ou mâchés. Il importe que le médicament soit libéré dans le milieu basique de l'intestin (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »). En cas de traitement de l'infarctus aigu du myocarde, la première dose doit être brisée ou mâchée avant d'être ingérée.

Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité de Cardioaspirine n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. C'est pourquoi Cardioaspirine n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Cardioaspirine est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques graves (voir rubrique « Contre-indications »). Des précautions particulières devront être prise en cas d'administration de Cardioaspirine à des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Cardioaspirine est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë (voir rubrique « Contre-indications »). Des précautions particulières devront être prises en cas d'administration de Cardioaspirine à des patients atteints d'insuffisance rénale car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale aiguë (voir rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»)

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Ulcères gastriques et duodénaux.
- Propension accrue (pathologique) aux hémorragies.
- Situations cliniques à risque d'hémorragie.
- Thérapie concomitante avec des anticoagulants (p.ex. dérivés de la coumarine, héparine).
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Un antécédent d'asthme causé par l'administration de salicylates ou de substances à action similaire, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Déficiences graves de la fonction rénale.
- Doses de >100 mg/jour pendant lors des 3 derniers mois de la grossesse.
- Insuffisance hépatique, particulièrement en cas d'usage chronique de doses élevées.
- Diathèse hémorragique.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Combinaison avec méthotrexate (en cas de doses de 15 mg ou plus par semaine, voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'acide acétylsalicylique doit s'utiliser avec prudence dans les situations suivantes:

- Chez les patients présentant des affections d'origine allergique (p. ex. rhume des foins, polypose nasale, urticaire) ou des infections chroniques des voies respiratoires, des réactions allergiques à d'autres substances (telles que réactions cutanées, prurit, urticaire) et chez les patients présentant une hypersensibilité aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), le risque de crises d'asthme (intolérance aux analgésiques/asthme analgésique) existe. La manifestation de ces phénomènes nécessite l'arrêt du traitement. L'hypersensibilité connue aux AINS est une contre-indication absolue.
- La prudence est de rigueur chez les patients à antécédents d'ulcères ou d'hémorragies gastro-intestinaux ou présentant des troubles digestifs et également chez les patients à antécédents de troubles hémorragiques.
- Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Excrétion en cas d'une fonction hépatique déficiente : comme l'acide acétylsalicylique est principalement métabolisé dans le foie, il y a lieu de tenir compte d'une dégradation ralentie (accumulation) de l'acide acétylsalicylique.
- Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou une altération de la circulation cardiovasculaire (p. ex. néphropathie vasculaire, insuffisance cardiaque congestive, déplétion volémique, intervention chirurgicale majeure, septicémie ou états hémorragiques majeurs), car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale aiguë.
- Chez les patients ayant un déficit sévère en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), l'acide acétylsalicylique peut provoquer une hémolyse ou une anémie hémolytique. Les facteurs augmentant le risque d'hémolyse sont, entre autres, une posologie élevée, une fièvre ou une infection aiguë.
- En cas d'insuffisance rénale, la cinétique plasmatique de dégradation de l'acide salicylique n'est pas influencée; cependant, les taux des métabolites inactifs de l'acide salicylique augmentent, surtout ceux de l'acide salicylique conjugué.

- L'utilisation prolongée de doses journalières supérieures à celles préconisées dans les indications cardio- et cérébrovasculaires citées, est déconseillée, entre autre parce que la responsabilité éventuelle de doses élevées de salicylés dans la genèse d'une néphropathie chronique n'a jamais été exclue avec certitude.
- Salicylisme: La sensibilité individuelle est fort variable. Les personnes âgées sont plus sensibles que les adultes jeunes.
- Les patientes qui tombent enceintes pendant le traitement, devraient interrompre la prise du produit.
- A faibles doses, l'acide acétylsalicylique diminue l'excrétion d'acide urique. Ceci peut potentiellement induire des crises de goutte chez les personnes prédisposées.
- Chez les enfants de moins de 12 ans, chez qui on soupçonne une grippe d'origine virale, une influenza B ou une varicelle, on n'administrera l'acide acétylsalicylique que si d'autres substances ne donnent pas de résultats probants. Des pertes de connaissance et des vomissements persistants pourraient être des signes du syndrome de Reye, une maladie très rare, mais parfois à issue fatale, nécessitant un traitement médical immédiat et inconditionnel. Une relation de cause à effet avec la prise de médicaments à base d'acide acétylsalicylique n'a pu encore être établie avec certitude. En tout cas, il est nécessaire de suspendre le traitement, si ces effets secondaires ou ceux décrits plus haut se manifestaient.
- Il est préconisé de ne pas utiliser de l'acide acétylsalicylique peu avant ou peu après l'extraction d'une dent ou d'une molaire. La prudence est également de rigueur chez les patients devant subir une intervention chirurgicale.
- Ne pas prendre de l'acide acétylsalicylique peu avant ou peu après l'ingestion d'alcool.
- Certains AINS tels que l'ibuprofène et le naproxène peuvent affaiblir l'effet d'inhibition de l'agrégation plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Il est recommandé aux patients qui suivent un traitement à base d'acide acétylsalicylique de s'adresser à leur médecin s'ils envisagent de prendre un AINS (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Des rares cas d'ischémie myocardique aiguë avec ou sans infarctus du myocarde ont été rapportés dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité (syndrome de Kounis), chez des patients traités par l'acide acétylsalicylique. En cas de syndrome de Kounis confirmé, dû à l'acide acétylsalicylique, le Cardioaspirine doit être arrêtée immédiatement.

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

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'agrégation des plaquettes lorsqu'ils sont administrés simultanément. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes liées à l'extrapolation de données ex vivo à la situation clinique impliquent qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée en ce qui concerne l'utilisation régulière d'ibuprofène, et qu'aucun effet significatif

d’un point de vue clinique n’est considéré comme peu probable pour une utilisation occasionnelle d’ibuprofène (voir rubrique 5.1 « Propriétés pharmacologiques »).

- Méthotrexate à des posologies supérieures ou égales à 15 mg/semaine: augmentation de la toxicité hématologique (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les substances anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés) (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).
- L’administration simultanée (le même jour) de certains AINS tels que l’ibuprofène et le naproxène peut affecter l’effet d’inhibition de l’agrégation plaquettaire irréversible de l’acide acétylsalicylique. La portée clinique de ces interactions n’est pas connue. L’administration de certains AINS tels que l’ibuprofène et le naproxène chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé peut bloquer la fonction de protection cardiovasculaire de l’acide acétylsalicylique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d’emploi »).
- Anticoagulants, thrombolytiques/autres inhibiteurs de l’agrégation plaquettaire/hémostase: Risque accru d’hémorragies.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens en association avec salicylés: risque accru d’ulcères et d’hémorragies au niveau gastro-intestinal en raison d’un effet synergique.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS): risque accru d’hémorragies gastro-intestinales en raison d’un effet synergique.
- Digoxine: les concentrations plasmatiques de digoxine augmentent en raison d’une diminution de l’excrétion rénale.
- Médicaments antidiabétiques (p. ex. insuline, sulfamides hypoglycémiants) en combinaison avec des doses plus élevées d'acide acétylsalicylique que celles recommandées dans la rubrique 4.2 : augmentation de l’effet hypoglycémiant en association avec des doses élevées d’acide acétylsalicylique en raison d’une action hypoglycémiante de l’acide acétylsalicylique et d’un déplacement des sulfamides hypoglycémiants de leurs sites de liaison aux protéines plasmatiques.
- Diurétiques en association avec des posologies plus élevées d’acide acétylsalicylique que celles recommandées dans la rubrique 4.2: réduction de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales.
- Glucocorticoïdes systémiques à l’exception de l’hydrocortisone utilisée en thérapie de substitution en cas de maladie d’Addison: diminution des concentrations sanguines du salicylé pendant le traitement par corticostéroïdes et risque de surdosage en salicylés après l’arrêt de ce traitement en raison d’une augmentation de l’élimination des salicylés par les corticostéroïdes. Une utilisation simultanée peut augmenter l'incidence des saignements gastro-intestinaux et des ulcérations.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en association avec des doses plus élevées d’acide acétylsalicylique: réduction de la filtration glomérulaire secondaire à l’inhibition des prostaglandines vasodilatatrices. L’effet antihypertenseur diminue également.
- Acide valproïque: augmentation de la toxicité de l’acide valproïque secondaire à un déplacement de l’acide valproïque de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques.

- Alcool : augmentation de l'atteinte de la muqueuse gastro-intestinale et allongement du temps de saignement en raison des effets additifs de l'acide acétylsalicylique et de l'alcool.
- 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'aspirine à faible dose pour la cardioprotection.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Faibles doses (jusqu'à et y compris 100 mg/jour):
Des études cliniques montrent que des doses allant jusqu'à 100 mg/jour pour un usage obstétrique limité, sous surveillance spécialisée, semblent sûres.

Doses de plus que 100 mg/jour et jusqu'à 500 mg/jour:
L'expérience clinique est insuffisante concernant l'utilisation de doses supérieures à 100 mg/jour jusqu'à 500 mg/jour. Par conséquent, les recommandations ci-dessous pour les doses de 500 mg/jour et plus s'appliquent également à cette gamme de doses.

Doses de 500 mg/jour et plus:
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer négativement l'évolution de la grossesse et/ou le développement embryonnaire et fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques font suspecter l'existence d'un risque accru de fausses couches et malformations après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. Ce risque augmenterait en fonction de la durée et de la dose de la thérapie. Chez les animaux, Il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantations et de la mortalité embryonnaire et fœtale. De plus, une incidence accrue de plusieurs malformations, notamment cardiovasculaires, a été rapportée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

À partir de la 20e semaine d'aménorrhée, l'utilisation d'acide acétylsalicylique peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. De plus, des cas de constriction du canal artériel après un traitement au cours du deuxième trimestre ont été signalés, ce qui disparaissait généralement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, l'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, sauf si cela est strictement nécessaire. En cas de traitement par des médicaments à base d'acide acétylsalicylique chez des femmes souhaitant tomber enceintes ou pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse, utiliser la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible. Une surveillance prénatale de l'oligoamnios et de constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à Cardioaspirine pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine d'aménorrhée. Le traitement avec

Cardioaspirine doit être interrompu en cas d'oligoamnios ou de constriction du canal artériel.

Au cours du troixième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent
exposer le fœtus à:

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et d'une hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale pouvant évoluer en une insuffisance rénale s'accompagnant d'un oligohydramnios (voir ci-dessus);

exposer la mère et l'enfant (à la fin de la grossesse) à :

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même après l'administration de très faibles posologies
- une inhibition des contractions utérines pouvant donner lieu à un travail retardé ou prolongé lors de l'accouchement.

Par conséquent, l'acide acétylsalicylique à des doses de 100 mg/jour et plus est contre-indiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3). Les doses allant jusqu'à 100 mg/jour inclus ne peuvent être utilisées que sous surveillance obstétricale stricte.

Allaitement
De faibles quantités de salicylés et de leurs métabolites s'éliminent dans le lait maternel. Étant donné qu'à ce jour, aucun effet indésirable n'a été observé chez les nouveau-nés après une utilisation occasionnelle, il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre l'allaitement. Il doit néanmoins être interrompu prématurément en cas d'utilisation régulière ou d'utilisation de posologies élevées.

Fertilité
Il existe des données limitées établissant que les substances inhibant la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines pourraient altérer la fertilité féminine en raison d'un effet sur l'ovulation. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Aucun cas de ce type n'a cependant été signalé pour l'acide acétylsalicylique, que ce soit en prise fréquente ou peu fréquente (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Un nombre limité d'études publiées chez l'homme n'a montré aucun effet cohérent de l'acide acétylsalicylique sur la fertilité réduite. Il n'y a pas de preuve concluante provenant de recherches animales.

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

Cardioaspirine n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont basés sur des rapports spontanés de post-commercialisation et des études cliniques avec toutes les formulations d'Aspirine. Le calcul des

fréquences est basé sur les données du bras d'aspirine à 100 mg de l'étude ARRIVE*.

Les fréquences des effets indésirables observés dans les études cliniques sont définies comme suit : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000, <1/100) ; rare (≥ 1/10.000, <1/1.000) ; très rare (<1/10.000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables signalés dans l'étude ARRIVE* ou au cours de la surveillance post-commercialisation chez les patients traités par Cardioaspirine

Système/classe d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie ferriprive	Anémie hémorragique	Hémolyse[b] Anémie hémolytique [b]
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité Hypersensibilité médicamenteuse œdème allergique et angio-œdème	Réaction anaphylactique	Choc anafylactique
Affections du système nerveux	Étourdissements	Hémorragie cérébrale et intracrânienne [c]		
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes			
Affections cardiaques				Urgence cardio-respiratoire [d] Syndrome de Kounis [f]
Affections vasculaires		Hématome	Hémorragie Hémorragie musculaire	Hémorragie procédurale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis Rhinite	Congestion nasale		Affection respiratoire aggravée par l'aspirine
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie Douleurs gastro-intestinales et abdominales Inflammation gastro-intestinale Hémorragie du tractus gastro-intestinal[c]	Saignement gingival Érosion et ulcère gastro-intestinal	Perforation d'ulcère gastro-intestinal	Maladie diaphragmatique intestinale
Affections hépatobiliaires		Troubles hépatiques	Transaminases	

Système/classe d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			élevées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée Prurit	Urticaire		
Affections du rein et des voies urinaires	Hémorragie du tractus urogénital		Dysfonction rénale[e] Dommages rénaux aigus[e]	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Hémorragie musculaire	
Lésions, intoxications et complications d' interventions	Voir la section '4.9 Surdosage'			

* L'ARRIVE est une étude clinique sponsorisée par Bayer avec 6270 participants dans le bras d'aspirine à 100 mg et 6276 participants dans le bras placebo. La durée médiane d'exposition à l'aspirine était de 5,0 ans avec une variation de 0 à 7 ans.

[a] Dans le contexte des hémorragies

[b] Dans le contexte des formes sévères de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

[c] Les cas mortels/fatals ont été signalés avec la même fréquence pour l'acide acétylsalicylique et pour le placebo, <0,1 %

[d] Dans le contexte de réactions allergiques sévères

[e] Chez les patients présentant une fonction rénale réduite préexistante ou une circulation cardiovasculaire diminuée

[f] ischémie myocardique aiguë avec ou sans infarctus du myocarde dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité,

voir rubrique 4.4 **«** Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

.

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
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: 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

4.9 Surdosage

Une toxicité aux salicylés (l'administration de doses > 100 mg/kg/jour pendant 2 jours peut provoquer une toxicité) peut résulter d'intoxications chroniques, thérapeutiques et d'intoxications aiguës potentiellement fatales (surdosage), allant d'une ingestion accidentelle chez des enfants à des intoxications occasionnelles.

Une intoxication chronique aux salicylés peut être difficile à diagnostiquer, car les signes et les symptômes ne sont pas spécifiques. Une légère intoxication chronique aux salicylés, ou salicylisme, ne survient généralement qu'après une prise répétée de doses élevées. Les symptômes sont, entre autres, des étourdissements, des vertiges, des acouphènes, une surdité, des sueurs, des nausées et des vomissements, des céphalées et une confusion. Il est possible de maîtriser ces symptômes en diminuant la dose. Des acouphènes peuvent survenir en cas de concentrations plasmatiques comprises entre 150 et 300 microgrammes/ml. Des effets secondaires plus sévères apparaissent en cas de concentrations supérieures à 300 microgrammes/ml.

La principale caractéristique **d'une intoxication aiguë** est une perturbation sévère de l'équilibre acidobasique, qui peut varier selon l'âge et la sévérité de l'intoxication. Chez les enfants, l'acidose métabolique constitue le signe le plus fréquent. La sévérité de l'intoxication ne dépend pas seulement des concentrations plasmatiques. L'absorption de l'acide acétylsalicylique peut être ralentie par une réduction de la vidange gastrique ou la formation de concrétions dans l'estomac ou en raison de l'ingestion de formulations gastrorésistants. Le contrôle de l'intoxication à l'acide acétylsalicylique dépend de son importance, du stade et des symptômes cliniques et des techniques de prise en charge standard d'intoxication qui sont utilisées. Les principales mesures à prendre devraient inclure une accélération de l'excrétion du médicament ainsi que le rétablissement de l'équilibre électrolytique et acidobasique.

En raison des effets physiopathologiques complexes d'une intoxication aux salicylés, les signes et symptômes/résultats biologiques suivants peuvent survenir:

Signes et symptômes	Résultats biologiques	Mesures thérapeutiques
Intoxication légère à modérée		Lavage gastrique, administration répétée de charbon activé, diurèse forcée alcaline
Tachypnée, hyperventilation, alcalose respiratoire	Alcalose, alcalurie	Correction hydro-électrolytique
Diaphorèse		

Nausées, vomissements		
Intoxication modérée à sévère		Lavage gastrique, administration répétée de charbon activé, diurèse forcée alcaline, hémodialyse dans les cas sévères
Alcalose respiratoire s'accompagnant d'une acidose métabolique compensatoire	Acidose, acidurie	Correction hydro-électrolytique
Hyperpyrexie		Correction hydro-électrolytique
Au niveau respiratoire: pouvant aller d'une hyperventilation, d'un œdème pulmonaire d'origine non cardiaque à un arrêt respiratoire, une asphyxie		
Au niveau cardiovasculaire: pouvant aller de dysarythmies, d'une hypotension à un arrêt cardiovasculaire	p. ex. tension artérielle, anomalies de l'ECG	
Perte hydro-électrolytique: déshydratation, oligurie menant à l'insuffisance rénale	p. ex. hypokaliémie, hypernatrémie, hyponatrémie, anomalies de la fonction rénale	Correction hydro-électrolytique
Troubles du métabolisme du glucose, cétose	Hyperglycémie, hypoglycémie (en particulier chez les enfants) Augmentation des taux de cétones	
Acouphènes, surdité		
Au niveau gastro-intestinal: hémorragie GI		
Au niveau hématologique: pouvant aller d'une inhibition plaquettaire à une coagulopathie	p. ex. allongement de l'intervalle PT, hypoprothrombinémie	
Au niveau neurologique: encéphalopathie toxique et dépression du SNC s'accompagnant des signes suivants: pouvant aller d'une léthargie, d'une confusion à un coma et à des crises d'épilepsie		

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire
Code ATC : B01A C06

L'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire, en bloquant la synthèse du thromboxane-A2. L'activité sur l'agrégation plaquettaire se manifeste déjà à faibles doses et perdure jusque 4 à 6 jours après l'arrêt du traitement.
L'acide acétylsalicylique exerce également une action analgésique, antipyrétique et antiphlogistique: la forme galénique Cardioaspirine ne convient pas dans ce contexte.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique à faible dose lorsqu'ils sont administrés simultanément. Dans une étude, lorsqu'une dose unique d'ibuprofène de 400mg a été prise dans les 8 h avant ou dans les 30 min après la prise d'une dose d'aspirine à libération directe (81 mg), il y a eu un effet réduit de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane et l'agrégation des plaquettes. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes liées à l'extrapolation de données ex vivo à la situation clinique impliquent qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée en ce qui concerne l'utilisation régulière d'ibuprofène, et qu'aucun effet significatif d'un point de vue clinique n'est considéré comme probable pour une utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après absorption orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et totalement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Au cours de son absorption et après celle-ci, l'acide acétylsalicylique est transformé en son principal métabolite, l'acide salicylique.

Compte tenu du caractère gastro-résistant de la forme galénique des comprimés de Cardioaspirine, l'acide acétylsalicylique n'est pas libéré dans l'estomac, mais dans le milieu basique de l'intestin. Le Cmax de l'acide acétylsalicylique survient 2 à 7 heures après l'administration des comprimés gastro-résistants, c'est-à-dire plus tard qu'en cas d'administration de comprimés à action immédiate.

L'absorption simultanée de nourriture ralentit mais ne compromet pas l'absorption complète de l'acide acétylsalicylique. La nourriture influence donc la vitesse d'absorption, mais pas son degré. Compte tenu des relations mécaniques entre l'exposition totale des plaquettes à l'acide acétylsalicylique et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire qu'il permet, il est admis que l'absorption plus lente des comprimés gastrorésistants de Cardioaspirine n'est pas pertinente en cas de traitement chronique par Cardioaspirine à faible dose afin d'obtenir une inhibition adéquate de l'agrégation plaquettaire. Néanmoins, afin de garantir le caractère gastrorésistant

bénéfique de la forme galénique du médicament, il est recommandé de prendre les comprimés gastrorésistants de Cardioaspirine (au moins 30 minutes) avant les repas avec une quantité importante de liquide (voir rubrique « Posologie et mode d'administration»).

Distribution
L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique se lient rapidement aux protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans le corps. L'acide salicylique passe par le lait maternel et traverse le placenta (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

Métabolisme / Biotransformation
La molécule mère de l'acide acétylsalicylique est convertie en son principal métabolite, l'acide salicylique. Le groupe acétyle de l'acide acétylsalicylique commence à se fragmenter par hydrolyse lors de son passage au niveau de la muqueuse intestinale, mais ce processus se déroule essentiellement au niveau du foie. L'acide salicylique est principalement excrété par le foie. Ses métabolites sont l'acide salicylurique, le glucuronide de salicylphénol, le glucuronide de salicylacyle, l'acide gentisique et l'acide gentisurique.

Élimination / Excrétion / Linéarité
La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante car le métabolisme est limité par la capacité des enzymes hépatiques. La demi-vie d'élimination varie donc de 2 à 3 heures après de faibles doses à environ 15 heures après des doses élevées. L'acide salicylique et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins. Les données pharmacocinétiques disponibles sur l'acide acétylsalicylique ne renvoient pas à une proportionnalité avec la dose à une dose comprise entre 100 mg et 500 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté.
Au cours d'études réalisées chez l'animal, les salicylés ont induit une atteinte rénale en cas d'administration de doses élevées, mais n'ont induit aucune autre atteinte organique.
La mutagénicité de l'acide acétylsalicylique a été largement étudiée en milieu in vitro et in vivo. Aucun élément pertinent indiquant un potentiel mutagène n'a été observé. Les mêmes résultats ont été obtenus au cours d'études de carcinogénicité.
Des effets tératogènes des salicylés ont été démontrés au cours d'études réalisées chez l'animal, pour diverses espèces.
Des troubles de l'implantation, des effets toxiques sur l'embryon et le fœtus et des troubles des capacités d'apprentissage chez les descendants ont été décrits après une exposition prénatale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre de cellulose, amidon de maïs, copolymère d'acide méthacrylique-éthylacrylate, laurylsulfate de sodium, polysorbate 80, talc, triéthylcitrate.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

La date de péremption est indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98 et 500 (10x50) comprimés gastro-résistants en plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer SA - NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE186891
Luxembourg: 1998020010

1x 14	0517442	1x 60	0311791
1x 28	0517456	1x 70	0517491

1x 30	0244667	1x 84	0517506
1x 42	0517473	1x 90	0244684
1x 50	0675424	1x 98	0517523
1x 56	0517487	10x 50	0675438

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

Date de première autorisation: 06.10.1997
Date de dernier renouvellement: 13.09.2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2026