RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 24/10/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ASPIRINE PROTECT 100 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique..... ……..100 mg

Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé gastro-résistant, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé pelliculé rond, blanc, avec un diamètre de 7 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ASPIRINE PROTECT est indiqué chez l'adulte pour les indications suivantes :

- Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique).

- Prévention des évènements thrombo-emboliques après chirurgie ou intervention vasculaires telles que angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artério-veineux.

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Réservé à l'adulte. Voie orale.

Posologie

Les comprimés doivent être avalés entiers de préférence au moins 30 minutes avant les repas avec un verre d'eau plein.

En raison de l'enrobage entérique, les comprimés ne doivent être ni écrasés, ni cassés, ni mâchés pour permettre la libération du principe actif dans le milieu alcalin de l'intestin.

L'enrobage prévient des effets irritants locaux sur la muqueuse stomacale.

En traitement chronique

La posologie recommandée est de 100 mg à 300 mg par jour à avaler avec un verre d'eau préférentiellement avant le repas.

Sujet âgé

En général, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont plus sujettes aux effets indésirables. La posologie usuelle adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement devra être revu régulièrement.

Population pédiatrique

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 16 ans, sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 4.4).

Insuffisants hépatiques

L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux

L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale car l'acide acétylsalicylique peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1), ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée),
- antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- ulcère gastro-duodénal évolutif,
- maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise dont hémorragies digestives, antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique et thrombocytopénie,
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) pour des doses d'aspirine supérieures ou égales à 100 mg par jour (voir rubrique 4.6),
- risque hémorragique,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

En cas d'association avec d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique (AAS) dans la composition des autres médicaments.

La prise concomitante d'acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes plaquettaires est déconseillée avec (voir rubrique 4.5) :

- l'anagrélide,

- les anticoagulants oraux, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal,

- Le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus),

- le défibrotide,

- le nicorandil,

- la ticlopidine,

- le ticagrélor (en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus),

- le probénécide.

Des anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'ibuprofène et le naproxène peuvent atténuer ou limiter l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique. Il est conseillé aux patients traités par ASPIRINE PROTECT de prendre contact avec leur médecin s'ils prévoient de prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir rubrique 4.5).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).

Précautions d'emploi

Sujet âgé

Le risque hémorragique sous AAS semble constant d'une indication à l'autre et indépendant du niveau de risque cardiovasculaire de base, mais ce risque varie étroitement avec l'âge et est nettement augmenté chez les sujets âgés (voir rubrique 4.8).

Patients hypertendus

Chez les patients hypertendus traités par AAS, la pression artérielle doit être bien contrôlée, compte-tenu de l'augmentation du risque vasculaire cérébral hémorragique chez les patients hypertendus non contrôlés (voir rubrique 4.8).

Intervention chirurgicale (y compris une extraction dentaire)

Compte-tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'acide acétylsalicylique, apparaissant dès les très faibles doses et persistant plusieurs jours, il convient de prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant survenir en cas de geste chirurgical même mineur (ex : extraction dentaire). La durée de l'interruption du traitement avant l'intervention doit être déterminée au cas par cas.

Un syndrome de Reye, pathologie très rare, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, a été observé chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes de syndrome grippal) et recevant de l'acide acétylsalicylique.

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et adolescents sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 4.2).

Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique sont susceptibles d'entrainer une hémolyse ou une anémie hémolytique. En cas de déficit en G6PD, l'administration d'acide acétylsalicylique doit se faire sous contrôle médical.

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

- antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite. Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive doivent éviter de prendre de l'acide acétylsalicylique en raison du risque d'irritation et de saignement au niveau du tractus digestif, et notamment en association avec les boissons alcoolisées. Le traitement par AAS doit être interrompu en cas d'apparition de syndromes hémorragiques, en particulier digestifs,

- insuffisance rénale,

- insuffisance hépatique,

- asthme/hypersensibilité : une étroite surveillance médicale est nécessaire chez les patients présentant un asthme ou une rhinite allergique. La survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. L'acide acétylsalicylique peut provoquer un bronchospasme et induire des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont des antécédents d'asthme, de rhinite allergique, de polypes nasaux ou de maladie respiratoire chronique (voir rubrique 4.8),

- des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment au cours du traitement sans qu'il y ait nécessairement des symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le patient sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5). Le traitement par AAS doit être interrompu en cas d'apparition de syndromes hémorragiques, en particulier digestifs,

- métro-ménorragies : l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution en cas de saignements très importants (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).

Information sur les excipients

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

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

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires :

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires (abciximab, acide acétylsalicylique, cilostazol, clopidogrel, epoprostenol, eptifibatide, iloprost, iloprost trometamol, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine, tirofiban) majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations déconseillées

+ Anticoagulants oraux (en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal)

Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

+ Anagrélide

Majoration des évènements hémorragiques et diminution des évènements antithrombotiques.

+ Ticlopidine

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Clopidogrel, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Probénécide

Diminution de l'effet uricosurique (par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux).

+ Ticagrélor, en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus :

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

+ Nicorandil :

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Défibrotide:

Augmentation du risque hémorragique. A administrer avec prudence, sous surveillance étroite des paramètres de la coagulation, lors de l'administration de défibrotide.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Méthotrexate (aux doses >20 mg/semaine)

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon

Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

+ Clopidogrel, dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

+ **Cobimetinib :**

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

+ **Ticagrélor : dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus :**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

+ **Ibrutinib :**

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

+ Anticoagulants oraux (en l'absence d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal)

Majoration du risque hémorragique.

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique.

+ Héparines (doses curatives et/ou sujet âgé) : Aspirine à des doses antiagrégantes :

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).

+ Héparines (doses préventives)

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

+ Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques

Majoration du risque hémorragique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes systémiques, à l'exception de l'hydrocortisone utilisée en traitement de substitution dans la maladie d'Addison

L'utilisation concomitante peut majorer le risque d'hémorragies gastro-intestinales et d'ulcères.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour :

Les études cliniques montrent que des doses inférieures à 100 mg/jour semblent être sûres dans le cas d'utilisations obstétricales extrêmement limitées nécessitant une surveillance spécialisée.

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :

L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent également à ces doses.

Doses supérieures à 500 mg par jour :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1% dans la population générale, à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS. Le risque paraît

augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-foetale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation.

Risques associés à l'utilisation à partir de la 12ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance, tous les AINS, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, peuvent exposer le fœtus à une atteinte fonctionnelle rénale rapidement après le début du traitement :

- in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée.
- à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée).

Risques associés à l'utilisation au-delà de la 22ème semaine d'aménorrhée et jusqu'à la naissance :

Au-delà de la 22ème semaine d'aménorrhée, les AINS peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire). La constriction du canal artériel peut survenir à la suite d'un traitement au cours du deuxième trimestre (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement) et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

En conséquence pour les doses supérieures ou égales à 100 mg/j :

- Sauf nécessité absolue, ce médicament ne doit pas être utilisé chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (24 premières semaines d'aménorrhée). Si ce médicament est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 6 mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
    - A partir de la 22ème semaine d'aménorrhée, en cas de prise de ce médicament pendant plusieurs jours, une surveillance cardiaque et rénale fœtale est recommandée. En cas d'atteinte cardiaque et/ou rénale fœtale avérée, le traitement par ce médicament doit être arrêté.
- A partir du début du 6ème mois (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de ce médicament, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde à partir de cette date justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

Allaitement

L'acide acétylsalicylique passant dans le lait maternel, ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine, en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

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

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables ne peut être estimée. De ce fait, les fréquences sont référencées comme indéterminées.

Affections du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, asthme, bronchospasme, œdème de Quincke, rhinite, éruption cutanée, urticaire, et parfois détresse cardio-respiratoire voire choc anaphylactique.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Effets hématologiques : Syndromes hémorragiques (hématome, hémorragie urogénitale, épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale. Des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes peuvent également survenir (particulièrement chez des patients avec une hypertension non contrôlée).

Dans certains cas, le pronostic vital peut être engagé.

Des accidents hémolytiques graves ont été observés après administration de fortes doses d'AAS chez des sujets atteints d'un déficit en G6PD.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

L'AAS à faible dose peut réduire l'excrétion de l'acide urique, ce qui peut aboutir à une crise de goutte chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux central

Effets sur le système nerveux central : céphalées, sensation vertigineuse, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement les premiers signes d'un surdosage (voir rubrique 4.9).

Hémorragie intracrânienne.

Affections gastro-intestinales

Des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, dyspepsie, hyperacidité ont été rapportés. Des lésions telles qu'une gastrite, un ulcère gastrique ou duodénal voire une perforation digestive sont décrits, pouvant être à l'origine d'un saignement. Ce saignement digestif peut provoquer une anémie aiguë ou chronique.

La toxicité digestive de l'AAS est dose-dépendante et existe dès la dose 75 mg. La prise prolongée d'aspirine peut induire une gastrite, des érosions gastroduodénales ou l'extension de lésions ulcéreuses préexistantes. L'hémorragie qui peut apparaître est aggravée par l'action anti-thrombotique de l'aspirine ; le saignement peut être asymptomatique (hématémèse et méléna sont rares) ; plus fréquemment on observe une anémie chronique.

Des cas de sténose intestinale en diaphragme ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires

Elévations des enzymes hépatiques, atteinte du foie principalement hépatocellulaire (insuffisance hépatique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Urticaire, réactions cutanées, pouvant être sévères (érythème polymorphe exsudatif).

Troubles rénaux et des voies urinaires

Insuffisance rénale aiguë, particulièrement chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante, une décompensation cardiaque, ou en cas de traitement diurétique concomitant.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Syndrome de Reye (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage est peu probable en raison de la faible quantité d'acide acétylsalicylique présente dans ASPIRINE PROTECT. Toutefois des cas d'intoxication (surdosage accidentel) chez les très jeunes enfants ou le surdosage thérapeutique chez les sujets âgés, potentiellement d'évolution fatale, peuvent se présenter comme décrits ci-dessous.

Symptômes

- intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, sont les signes d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.

- intoxication sévère : chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise. Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire.

Les manifestations suivantes peuvent également apparaître : hyperthermie et hypersudation aboutissant à une déshydratation, agitation, convulsions, hallucinations et hypoglycémie.

Une dépression du système nerveux central peut aboutir à un coma, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt respiratoire.

Conduite d'urgence :

- transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé,

- décontamination digestive et administration de charbon activé,

- contrôle de l'équilibre acide base,

- diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8,

- possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves,

- traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-thrombotiques/ inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue, code ATC B01AC06 : sang, organes hématopoïétiques

L'aspirine est un inhibiteur de l'activation plaquettaire: en bloquant par acétylation la cyclo-oxygénase plaquettaire, elle inhibe la synthèse du thromboxane A2, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes, et qui jouerait un rôle dans les complications des lésions athéromateuses.

Des doses répétées de 20 à 325-330 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95%. Au-delà de 325-330 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique.

L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après arrêt du traitement.

A la posologie recommandée, l'aspirine réduit la synthèse de prostacycline endothéliale, mais la signification clinique de cette action est obscure et moins importante en pratique qu'en théorie semble-t-il.

L'aspirine allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être observées.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'aspirine lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Une étude réalisée avec une dose unique de 400 mg d'ibuprofène pris 8 heures avant ou dans les 30 minutes après la prise de 81 mg d'aspirine à libération immédiate a montré une diminution de l'effet de l'aspirine sur la formation de la thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable (voir rubrique 4.5.).

Six études de prévention primaire (aspirine versus placebo) ont été effectuées chez des personnes à risque cardiovasculaire généralement faible à modéré. La méta-analyse de ces 6 études a montré une diminution significative des événements cardio-vasculaires (de l'ordre de 3 pour 1000) au prix d'une tendance à l'augmentation des accidents hémorragiques graves (estimés à 2 pour 1000). Cependant, les populations des études incluses dans la méta-analyse sont trop hétérogènes pour permettre de déterminer chez quels patients l'aspirine a un rapport bénéfice risque favorable en prévention primaire.

Le bénéfice éventuel du traitement par l'aspirine en prévention primaire chez les sujets à haut risque devrait donc être mis en balance avec l'augmentation du risque hémorragique, en particulier chez le sujet âgé où ce risque hémorragique est augmenté.

Une étude randomisée (Étude CLIPS), en double aveugle, d'une durée de 2 ans, a comparé l'efficacité de l'aspirine (à la dose de 100 mg) associée à de fortes doses d'antioxydant (300 mg de vitamine E associée à 250 mg de Vitamine C et 10 mg de béta carotène) à un placebo chez des patients présentant une Artériopathie des Membres Inférieurs (AOMI) de stade III ou IV (ou pathologie artérielle périphérique). Le critère de jugement principal était l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals, ainsi que les ischémies des membres inférieurs. 366 patients (185 patients dans le groupe aspirine et 181 sous placebo) ont été inclus. Les résultats montrent que l'aspirine réduit significativement le risque d'accidents vasculaires de 64% (p = 0,016 ou HR = 0.35 (IC 95%: 0.15-0.82).

La méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration de 2002 a évalué l'effet d'un traitement antiagrégant plaquettaire comparé à celui de l'absence d'un tel traitement dans 195 essais randomisés rassemblant 135 640 patients à haut risque vasculaire. Les résultats montrent sous traitement une diminution significative (p<0.0001) d'environ 22% du risque d'événements vasculaires graves (infarctus du myocarde [IDM] non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire ou de cause inconnue) et de toutes les composantes de ce critère de jugement (p<0.0001), dans toutes les catégories de patients concernés (antécédents d'IDM, IDM aigu, antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC aigu, autres patients à haut risque, p<0.0001). La réduction du risque était d'environ 25% dans les 188 essais (94 819 patients) réalisés en dehors de la phase aiguë de l'AVC.

Une mise à jour de la méta-analyse de l'ATC 2002, restreinte aux essais comparant l'aspirine seule et comprenant l'étude CLIPS, réalisée chez des patients atteints d'une AOMI, a regroupé 46 études ayant inclus 86 662 patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée. Les résultats de cette méta-analyse confirment que l'aspirine apporte un bénéfice comparable à celui de l'ensemble des antiagrégants en termes d'événements vasculaires (environ 21%, p<0,0001), d'infarctus non mortel (environ 40%, p<0,0001), d'AVC non mortel (environ 22%, p<0,0001) et de mortalité toutes causes (environ 14%, p<0,0001). Le risque de saignement majeur est augmenté significativement par l'aspirine d'environ 87 % (p<0,0001). Dans la catégorie des patients présentant une AOMI, l'aspirine a réduit significativement le risque d'événement vasculaire d'environ 50% (p<0,001) et d'AVC non mortel d'environ 74% (p=0,03). Les différences sur les autres critères de jugement n'étaient pas significatives, mais étaient compatibles avec celles observées dans l'ensemble des patients à haut risque cardiovasculaire.

16 études randomisées de prévention des accidents vasculaires cérébraux par une thérapie anti-thrombotique ont été réalisées chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que l'aspirine était moins efficace que la warfarine mais néanmoins plus efficace que le placebo (réduction des accidents cérébrovasculaires de 22% pour l'aspirine [95 % CI, 2%-38%] contre 62 % pour la warfarine [95% CI, 48%-72%]). Le traitement par aspirine est à privilégier chez les patients à faible risque thromboembolique*, pour lesquels un traitement par antivitamine K serait non indiqué, et chez les patients ayant une contre-indication aux antivitamines K ou lorsque le risque de saignement par antivitamine K paraît excessif.

* Selon les recommandations internationales, sont à haut risque thromboembolique les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque suivants : antécédent d'accident cérébrovasculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire ou antécédent d'embolie, sténose mitrale, prothèse valvulaire ; et à faible risque thromboembolique ceux qui ne présentent aucun facteur de risque ou qui n'ont qu'un seul facteur de risque modéré tels que l'âge ? 75 ans, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, une fraction d'éjection ? 35% et le diabète.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Durant et après absorption, l'acide acétylsalicylique est transformé en acide salicylique, son principal métabolite.

En raison de l'enrobage du comprimé gastro-résistant d'ASPIRINE PROTECT, l'acide acétylsalicylique n'est pas libéré dans l'estomac mais dans le milieu alcalin de l'intestin. La concentration maximale plasmatique de l'acide acétylsalicylique, atteinte 2-7 heures après l'administration du comprimé gastro-résistant, est retardée comparativement à un comprimé à libération immédiate.

L'ingestion simultanée d'aliments conduit à une absorption retardée mais complète de l'acide acétylsalicylique. Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'AAS, le retard d'absorption des comprimés gastro-résistants ASPIRINE PROTECT n'est pas considéré comme limitant pour obtenir une inhibition

adéquate de l'agrégation plaquettaire dans le traitement chronique à faible dose avec ASPIRINE PROTECT. Néanmoins, afin d'assurer le bénéfice de la galénique, les comprimés gastro-résistants ASPIRINE PROTECT doivent être pris de préférence (30 minutes ou plus) avant les repas, avec un verre d'eau plein (voir rubrique 4.2).

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans l'organisme. L'acide salicylique passe dans le lait maternel et traverse le placenta.

L'acide acétylsalicylique est converti 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 du tractus intestinal mais la majeure partie de son métabolisme est hépatique. Ses métabolites sont l'acide salicylurique, le glucuronide phénolique salicylique, le glucuronide salicylacyl, l'acide gentisique et l'acide gentisurique.

L'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante, son métabolisme étant limité par la capacité enzymatique hépatique. La demi-vie d'élimination varie de 2 à 3 heures pour de faibles doses jusqu'à 15 heures pour des doses élevées. L'acide salicylique et ses métabolites sont excrétés principalement par voie rénale. Les données pharmacocinétiques disponibles de l'acide acétylsalicylique n'indiquent pas de différence cliniquement significative pour une posologie comprise entre 100 mg à 500 mg.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique de l'acide acétylsalicylique est bien documenté.

Dans des études chez l'animal, les salicylates ont causé des atteintes rénales à doses élevées mais pas d'autres lésions organiques.

La mutagénicité de l'acide acétylsalicylique a été largement étudiée in vitro et in vivo. Un potentiel mutagène n'a pas été trouvé. Il en est de même pour les études de carcinogénicité.

Les salicylates ont montré des effets tératogènes dans des études chez l'animal et sur différentes espèces. Des troubles de l'implantation, des effets embryo et foetotoxiques et des troubles de l'apprentissage chez la progéniture après une exposition prénatale ont été décrits.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, poudre de cellulose.

Pelliculage : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1, polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, talc, citrate de triéthyle.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 50 ou 90 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium).

30, 50 ou 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAYER HEALTHCARE

220, AVENUE DE LA RECHERCHE

59120 LOOS

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

- 34009 269 399 3 9 : 30 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium)
- 34009 269 400 1 0 : 50 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium)
- 34009 269 401 8 8 : 90 comprimés sous plaquettes (Polypropylène/Aluminium)
- 34009 302 300 0 8: 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 302 300 1 5 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 302 300 2 2: 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.