

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ASA Apotex 500 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg d'acide acétylsalicylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés ronds, plats, non pelliculés, blancs à blancs cassés, avec un diamètre de 13 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la douleur et/ou de la fièvre légère à modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'acide acétylsalicylique ne peut pas être pris pendant plus de 3 à 5 jours sans avoir consulté un médecin.

Adultes

300 à 1000 mg en une seule dose, toutes les 4 à 8 heures.

La dose quotidienne de 4 grammes d'acide acétylsalicylique ne doit pas être dépassée. En règle générale, il est préférable de respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre deux prises successives du médicament.

Personnes âgées

Étant donné que l'exposition systémique à l'acide acétylsalicylique ne diffère pas de manière significative chez les personnes âgées, un ajustement de la dose n'est pas nécessaire. La comorbidité et la prise d'autres médicaments peuvent être à l'origine d'interactions plus fréquentes chez les personnes âgées. L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec prudence chez ce groupe de patients.

Enfants

En principe, environ 12 mg/kg de poids corporel par dose, donc :

12 ans et plus : 500 mg (1 comprimé) par prise, max. 2000 mg (4 comprimés) par jour. L'intervalle entre deux administrations chez les enfants doit être d'au moins 4 heures.

Les enfants de moins de 12 ans doivent recevoir une forme plus faiblement dosée (Acide acétylsalicylique 100 contenant 100 mg d'acide acétylsalicylique par comprimé).

Fréquence d'administration

Si les symptômes réapparaissent (fièvre et douleur), une administration répétée est autorisée, mais la dose maximale (adultes: 4000 mg par jour; enfants: 2000 mg par jour) ne doit pas être dépassée.

Durée d'utilisation

Ne pas utiliser plus de 5 jours sans consulter un médecin ou un dentiste.

Mode d'administration

Les comprimés doivent de préférence être pris après le repas, avec une grande quantité de liquide.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres composés contenant de l'acide salicylique ou à d'autres substances du produit.
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylates ou de substances ayant un effet similaire, allergie croisée avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Dernier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Ulcère gastroduodéal actif.
- Diathèse hémorragique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Utilisation concomitante de méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine (voir rubrique 4.5).
- Utilisation concomitante d'anticoagulants oraux, si les salicylés sont pris à des doses élevés (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Traitement concomitant avec des anticoagulants (voir rubrique 4.5).
- Antécédents d'ulcère gastroduodéal, y compris maladie ulcéreuse gastroduodénale chronique ou récurrente, antécédents d'hémorragies gastroduodénales ou de gastrite.
- Atteinte de la fonction hépatique.
- Atteinte de la fonction rénale ou atteinte de la circulation cardiovasculaire (par exemple maladie rénovasculaire, insuffisance cardiaque associée à une congestion, perte de volume sanguin, intervention chirurgicale majeure, septicémie ou hémorragie majeure), car l'acide acétylsalicylique peut accroître le risque d'atteinte de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë.
- Hypersensibilité aux antalgiques, aux anti-inflammatoires ou aux antirhumatismaux ou à d'autres allergènes.

Les produits contenant de l'acide acétylsalicylique ne peuvent pas être utilisés sans avis médical chez les enfants et les adolescents en cas d'infection virale, avec ou sans fièvre. En association avec certaines maladies virales, en particulier la grippe A, la grippe B et la varicelle, il existe un risque de syndrome de Reye, un trouble très rare, mais potentiellement mortel, qui nécessite une intervention médicale immédiate. Ce risque peut être accru si de l'acide acétylsalicylique est administré simultanément. Toutefois, aucune relation de cause à effet n'a été mise en évidence. Des vomissements persistants en association avec un tel trouble peuvent indiquer un syndrome de Reye.

L'acide acétylsalicylique peut provoquer un bronchospasme, des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont un asthme bronchique existant, le rhume des foins, des polypes nasaux et des troubles respiratoires chroniques. Les patients présentant des réactions allergiques (p. ex. réactions cutanées, démangeaisons et éruption cutanée) à d'autres substances sont également concernés.

Étant donné que l'acide acétylsalicylique inhibe l'agrégation plaquettaire pendant une durée pouvant atteindre plusieurs jours après son administration, une tendance accrue aux saignements peut être observée pendant et après une intervention chirurgicale, y compris des interventions mineures telles qu'une extraction dentaire. La prudence s'impose également chez les patients présentant un déficit en

glucose-6-phosphate déshydrogénase ou en glutathion peroxydase érythrocytaire, compte tenu du risque d'hémolyse iatrogène. Une dose élevée, la fièvre et les infections aiguës, entre autres, peuvent accroître le risque d'hémolyse.

À faible dose, l'acide acétylsalicylique réduit l'excrétion d'acide urique, pouvant ainsi provoquer un ictère chez les patients sujets à une excrétion faible de l'acide urique.

L'utilisation d'analgésiques pendant une longue durée peut provoquer des céphalées pouvant elles-mêmes entraîner une prise répétée d'analgésiques et, ainsi, la persistance des céphalées.

L'utilisation régulière d'analgésiques (en particulier la combinaison de différents analgésiques) peut provoquer des dommages irréversibles aux reins (néphropathie analgésique).

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

Interactions contre-indiquées

Méthotrexate dans une dose de 15 mg ou plus par semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate à la suite de l'utilisation d'anti-inflammatoires en général et inhibition de la liaison du méthotrexate aux protéines plasmatiques sous l'action des salicylates) (voir rubrique 4.3).

Anticoagulants oraux

Si des doses élevées de salicylates sont administrées en association avec des anticoagulants oraux, il existe un risque accru d'hémorragie.

Associations nécessitant des précautions d'utilisation

Méthotrexate dans une dose de moins de 15 mg par semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate à la suite de l'utilisation d'anti-inflammatoires en général et inhibition de la liaison du méthotrexate aux protéines plasmatiques sous l'action des salicylates).

Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Avec une dose élevée de salicylates (> 3 g/jour) : risque accru de survenue d'un ulcère et d'hémorragies gastro-intestinales en raison de l'effet synergique.

Uricosuriques tels que benzbromarone, probénécide

Diminution de l'effet uricosurique (compétition pour l'élimination d'acide urique dans les tubules rénaux).

Digoxine

La concentration plasmatique de digoxine est élevée à la suite de la diminution de l'excrétion par les reins.

Antidiabétiques tels qu'insuline, sulfonylurées

L'effet hypoglycémiant est accru par la prise d'une dose élevée d'acide acétylsalicylique, compte tenu de l'effet hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique et de l'inhibition de la liaison des sulfonylurées aux protéines plasmatiques.

Thrombolytiques/autres antithrombotiques

Augmentation du risque d'hémorragie.

Diurétiques

Avec une dose élevée de salicylates (> 3 g/jour) : réduction du débit de filtration glomérulaire à la suite de la réduction de la synthèse des prostaglandines par le rein.

Glucocorticoïdes à usage systémique, à l'exception de l'hydrocortisone, s'ils sont utilisés comme traitement de substitution dans la maladie d'Addison

Réduction de la concentration plasmatique des salicylates durant un traitement par corticoïdes et risque d'overdose de salicylates après l'arrêt de ces derniers à la suite d'une augmentation de l'excrétion des salicylates provenant des corticoïdes.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en association avec des doses plus élevées d'acide acétylsalicylique

Réduction de la filtration glomérulaire à la suite de l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices. L'effet antihypertenseur est également réduit.

Acide valproïque

Augmentation de la toxicité de l'acide valproïque à la suite de la suppression d'une protéine.

Alcool

Intensification des dommages subis par la muqueuse gastro-intestinale et augmentation du temps de saignement à la suite de l'effet additif de l'acide acétylsalicylique et de l'alcool.

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'aspirine à faible dose pour la cardioprotection.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Doses faibles (jusqu'à 100 mg par jour) :

Des études cliniques ont démontré que des doses quotidiennes jusqu'à 100 mg apparaissent sûres lors d'un usage obstétrical sous la surveillance d'un spécialiste.

Doses de 100 à 500 mg par jour :

L'expérience clinique disponible est insuffisante en ce qui concerne l'utilisation de doses de plus de 100 mg par jour à 500 mg par jour. Les recommandations ci-dessous relatives aux doses de 500 mg et plus par jour s'appliquent également à cette plage posologique.

Doses de 500 mg et plus par jour :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir une influence négative sur la grossesse et/ou sur le développement embryonnaire/fœtal. Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche ainsi que de malformation cardiaque et de gastroschisis à la suite de la prise d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. L'accroissement du risque absolu de malformation cardiovasculaire est de moins de 1 % à environ 1,5 %. On suppose que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. L'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines chez des animaux a entraîné une augmentation des pertes pré-implantatoires et post-implantatoires ainsi que de la mortalité embryo-fœtale. En outre, une incidence accrue de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez les animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines durant la période de l'organogenèse. L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré durant les premier et deuxième trimestres de la grossesse, sous réserve de nécessité évidente. Si l'acide acétylsalicylique est pris par une femme essayant de tomber enceinte ou pendant le premier ou le deuxième trimestre de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée du traitement doit être la plus brève possible.

Durant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à ce qui suit :

- toxicité cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- dysfonctionnement rénal pouvant évoluer en insuffisance rénale avec oligohydramnios.

peuvent exposer la mère et le nouveau-né à ce qui suit en fin de grossesse :

- allongement possible du temps de saignement, effet anti-agrégant pouvant survenir même à des doses très faibles ;
- inhibition des contractions de l'utérus entraînant un retard ou une prolongation de l'accouchement.

Par conséquent, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué dans des doses de 100 mg ou plus par jour pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement

Les salicylates et leurs métabolites sont excrétés en petites quantités dans le lait maternel. Étant donné qu'aucun effet nocif n'a été observé jusqu'à présent chez les enfants après un usage occasionnel, une interruption de l'allaitement n'est pas nécessaire après un usage unique. Lors de l'utilisation régulière ou de la prise de doses élevées, l'allaitement doit être arrêté.

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés aux fréquences suivantes pendant le traitement par acide acétylsalicylique : très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$, $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), très rare ($< 0,01\%$), y compris des cas isolés.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Saignements tels que saignements des gencives, ecchymoses, saignements péri-opératoires et saignements urogénitaux, éventuellement avec allongement du temps de saignement. Cet effet persiste durant 4 à 8 jours après l'arrêt de la prise d'acide acétylsalicylique.

Chez les patients présentant une forme sévère de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, une hémolyse et une anémie hémolytique ont été rapportées.

Rare à très rare

Hémorragie grave telle qu'une hémorragie cérébrale (en particulier chez les patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée et/ou traités par anticoagulants), pouvant mettre en péril la vie du patient.

Affections du système immunitaire

Rare

Réactions d'hypersensibilité susceptibles de provoquer une baisse de la tension artérielle, des problèmes respiratoires et un choc anaphylactique.

Affections du système nerveux

Des vertiges et des acouphènes ont été rapportés et peuvent indiquer un surdosage.

Affections gastro-intestinales

Fréquent

Troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, douleur abdominale, nausées et vomissements.

Rare

Saignements gastro-intestinaux pouvant entraîner une anémie. Ulcère gastroduodéal parfois accompagné d'une perforation.

Affections hépatobiliaires

Très rare

Des élévations des tests hépatiques ont été rapportées.

Affections du rein et des voies urinaires : atteinte de la fonction rénale et insuffisance rénale aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent

Réactions d'hypersensibilité cutanée telles qu'éruption cutanée, urticaire, œdème et prurit.

Rare

Réactions d'hypersensibilité telles que réactions cutanées sévères (pouvant aller jusqu'à un érythème exsudatif multiforme).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/40

B-1060 Bruxelles

Site internet : www.afmps.be

e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Chez les personnes âgées et, en particulier, chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique et souvent surdosage accidentel), il est nécessaire d'être conscient de la possibilité d'intoxications potentiellement mortelles.

Symptômes

- *Intoxication modérée* : acouphènes, impression de perte auditive, céphalée, vertiges et confusion sont des signes de surdosage et peuvent être atténués en diminuant la dose.
- *Intoxication sévère* : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, choc cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie sévère.

Traitement en cas d'urgence

- Hospitalisation immédiate
- Décontamination intestinale et administration de charbon actif, surveillance de l'équilibre acido-basique
- Établissement d'une diurèse adéquate. Alcalinisation de l'urine par l'administration de bicarbonate, avec surveillance du pH du plasma et de l'urine
- En cas d'intoxication sévère (concentration de salicylates > 600-800 mg/l), une hémodialyse peut être pratiquée. L'hémodialyse permet également de corriger l'équilibre hydrique et électrolytique ainsi que l'équilibre acido-basique.
- Traitement symptomatique

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres analgésiques et antipyrétiques, Code ATC: N02BA01

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des AINS possédant des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Le mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des cyclo-oxygénases, des enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse de la thromboxane A2 dans les plaquettes du sang.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après son administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé dans la partie proximale de l'intestin grêle. La concentration plasmatique maximale est atteinte après 10 à 20 minutes dans le cas de l'acide acétylsalicylique et après 0,3 à 2 heures dans le cas de l'acide salicylique. Toutefois, une part considérable de la dose est déjà hydrolysée dans la paroi intestinale pendant l'absorption. La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique est d'environ 60 % après l'administration orale sous forme de comprimé ordinaire.

La prise simultanée d'aliments retarde la capture de l'acide acétylsalicylique (concentration plasmatique plus faible) mais ne l'empêche pas.

Chez les personnes âgées, une accumulation significative d'acide acétylsalicylique dans le sang n'a pas été observée.

Distribution

Le volume de distribution de l'acide acétylsalicylique est d'environ 0,16 l/kg de poids corporel. L'acide salicylique à action anti-inflammatoire formé comme premier métabolite de l'acide acétylsalicylique est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques, principalement aux albumines.

L'acide salicylique se diffuse lentement jusqu'à la synovie et au liquide synovial. Il traverse la barrière placentaire et pénètre dans le lait maternel.

Biotransformation

L'acide acétylsalicylique est principalement transformé par hydrolyse en acide salicylique. La demi-vie de l'acide acétylsalicylique est courte, à savoir environ 15 à 20 minutes.

L'acide salicylique est ensuite transformé en conjugués de glycine et d'acide glucuronique ainsi qu'en traces d'acide gentisique. À des doses thérapeutiques plus élevées, la capacité de conversion de l'acide salicylique est dépassée et la pharmacocinétique n'est pas linéaire. Il en résulte une prolongation de la demi-vie d'élimination apparente de l'acide salicylique : de quelques heures à environ une demi-journée.

Élimination

L'excrétion a principalement lieu par les reins. La réabsorption tubulaire de l'acide acétylsalicylique dépend du pH. Par l'alcalinisation de l'urine, la proportion d'acide acétylsalicylique non modifié excrété peut passer de 10 % environ à 80 % environ.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'expérimentations animales, les salicylates ont provoqué des dommages rénaux. L'acide acétylsalicylique a été étudié de manière concluante en ce qui concerne la mutagénicité et la carcinogénicité. Aucune preuve pertinente de pouvoir mutagène ou carcinogène n'a été mise en évidence.

Lors d'études animales sur différentes espèces, les salicylates ont montré qu'ils possédaient des effets tératogènes. Des problèmes d'implantation embryonnaire dans l'utérus, des effets embryotoxiques et

foetotoxiques et une diminution de la capacité d'apprentissage ont été décrits chez les nouveau-nés après une exposition prénatale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Poudre de cellulose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Al dans des boîtes en cartons de 10, 20, 30 ou 60 comprimés.

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 MARCHÉ

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE532960

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

Date de première autorisation:
Date du dernier renouvellement : 22/05/2023 (CRD)

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2020

Date d'approbation : 03/2020