



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 novembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 28 février 2008)

ASPEGIC ADULTES 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet dose B/20 (CIP : 318 981-9)

ASPEGIC 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet dose B/20 (CIP : 312 268-9)

ASPEGIC ENFANTS 250 mg, poudre pour solution buvable en sachet dose B/20 (CIP : 327 036-1)

ASPEGIC NOURRISSONS 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet dose B/20 (CIP : 318 936-3)

ASPEGIC INJECTABLE 1g/5 ml, poudre et solution pour préparation injectable B/6 poudre en flacon+solvant en ampoule de 5ml (CIP : 326 102-0)

ASPEGIC INJECTABLE 500 mg/5 ml, poudre et solution pour usage parentéral B/6 poudre en flacon+solvant en ampoule de 5ml (CIP : 300 724-4)

Laboratoire SANOFI AVENTIS France

Acide acétylsalicylique

Code ATC : N02BA01 (Acide salicylique et dérivés)

Dates des AMM (procédure nationale):

ASPEGIC ADULTES 1000 mg : 08/01/1996, Rectificatif : 08/06/2007

ASPEGIC 500 mg : 08/01/1996, Rectificatif : 29/10/2009

ASPEGIC ENFANTS 250 mg : 23/02/1984, Rectificatif : 21/10/2008

ASPEGIC NOURRISSONS 100 mg : 12/12/1995, Rectificatif : 21/10/2008

ASPEGIC INJECTABLE 1g : 20/12/1982, Rectificatif : 05/07/2007

ASPEGIC INJECTABLE 500 mg/5 ml : 08/01/1996, Rectificatif : 05/07/2007

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« ASPEGIC ADULTES 1000 mg :

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires.

ASPEGIC 500 mg :

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant.
- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chez l'adulte.

ASPEGIC ENFANTS 250 mg et ASPEGIC NOURRISSONS 100 mg :

- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu.

ASPEGIC INJECTABLE 1g et ASPEGIC INJECTABLE 500 mg/5 ml :

- Traitement de courte durée des douleurs intenses.
- Traitement des rhumatismes inflammatoires.
- Traitement symptomatique de la fièvre lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible ».

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2011), il a été observé 1 137 195 prescriptions d'ASPEGIC (31% pour le dosage à 100 mg, 19% pour le dosage à 250 mg, 13% pour le dosage à 500 mg et 37% pour le dosage à 1000 mg).

Les spécialités sous forme injectable ne sont pas suffisamment prescrites pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

Analyse des données cliniques :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique.

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSURs du 1^{er} mai 2003 au 25 septembre 2009) ont été prises en compte.

Depuis la dernière réinscription, des sections du RCP ont été modifiées. (Voir tableaux en annexe)

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées^{1,2,3} et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 25 avril 2007 (pour les formes orales) et du 15 novembre 2006 (pour les formes injectables).

¹ Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010
http://www.cnrd.fr/IMG/pdf/plan_douleur06_2010.pdf

² Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses : Recommandations après le retrait des associations dextropropoxyphène / paracétamol et dextropropoxyphène / paracétamol / caféine.
http://www.cnrd.fr/IMG/pdf/RECO_POST_RETR_DIANTALVIC.pdf

³ Recommandations de bonne pratique : Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant, AFSSAPS, juin 2009

Réévaluation du service médical rendu :

Les situations concernées par ces spécialités peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Principales modifications du RCP apportées depuis la dernière évaluation du dossier :

ASPEGIC ADULTES 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose	
RECTIFICATIF DU 26 février 2002	RECTIFICATIF DU 08 juin 2007
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration Réservée à l'adulte.</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :</u></p> <p>Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'acide acétylsalicylique, soit 3 sachets par jour. La posologie usuelle est de 1 sachet à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum sans dépasser 3 sachets par jour.</p> <p>Pour les sujets âgés : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'acide acétylsalicylique, soit 2 sachets par jour. La posologie usuelle est de 1 sachet à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum sans dépasser 2 sachets par jour.</p> <p>4.3 Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients,- antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,- dernier trimestre de la grossesse (> 500 mg par jour et par prise) (cf chapitre « Grossesse et Allaitement »)	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>Réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans).</p> <p><u>Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :</u></p> <p>Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'acide acétylsalicylique, soit 3 sachets par jour. La posologie usuelle est de 1 sachet à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum sans dépasser 3 sachets par jour.</p> <p>Pour les sujets âgés : la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'acide acétylsalicylique, soit 2 sachets par jour. La posologie usuelle est de 1 sachet à 1 g, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum sans dépasser 2 sachets par jour.</p> <p>4.3 Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients,- antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,- grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour,

- ulcère gastroduodéal en évolution,
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- association avec le méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine (cf rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- en association avec les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à fortes doses (voir rubrique 4.5), notamment dans le traitement des affections rhumatismales.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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

- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.

- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez

- ulcère gastroduodéal en évolution,
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- en association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5)
- en association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (> 1 g par prise et/ou > 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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

- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.

- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : la survenue de crise d'asthme, chez

certaines sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué, - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), - utilisation d'un stérilet (cf chapitre 4.5)

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant 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).

- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).

- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf chapitre 4.5) :

+ anticoagulants oraux et salicylés à faibles doses

+ autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés à fortes doses (supérieures à 3 g/jour)

+ anti-agrégants plaquettaires, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insulines), diurétiques et salicylés à fortes doses (supérieures à 3 g/jour), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II (pour les salicylés à fortes doses, supérieures à 3 g/jour, méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/jour).

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité

certaines sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué, - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), — utilisation d'un stérilet (cf chapitre 4.5)

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant 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).

- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.

Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de déficit en lactase, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec : - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 1 g par prise et/ou > 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétique (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) est déconseillée avec - les anticoagulants

auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de déficit en lactase, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

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

Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'acide acétylsalicylique et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

Associations contre-indiquées

- **Anticoagulants oraux** : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques.

- **Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine** : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'acide acétylsalicylique).

Associations déconseillées

oraux et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, - les anti-inflammatoires non stéroïdiens, - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien), - les héparines de bas poids moléculaire et apparentées (doses curatives et/ou sujet âgé), - les héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé), - la ticlopidine, - les uricosuriques (voir Rubrique 4.5).

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

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire

Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel, l'époprosténol, l'éptifibatide, l'iloprost, l'iloprost trométamol, la protéine C activée recombinante, la protéine C humaine, la ticlopidine et le tirofiban. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées : (cf. rubrique 4.3 Contre-indications)

• **Anticoagulants oraux**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

• **Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg / semaine**

Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi)

- **Anticoagulants oraux** : Pour l'acide acétylsalicylique à faibles doses : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale). Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

- **Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

- **Héparines (voie parentérale)** : Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Utiliser d'autres substances que l'acide acétylsalicylique pour un effet antalgique et antipyrétique (paracétamol notamment).

- **Uricosuriques** : **benzbromarone, probénécide** : Pour la benzbromarone : décrit pour des doses d'acide acétylsalicylique inférieures ou égales à 3 g/j. Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre analgésique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- **Antidiabétiques** : **insulines** : Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide

• **Anticoagulants oraux**

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

Majoration du risque hémorragique.

• **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

• **Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

• **Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé)**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

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

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

• **Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)**

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

• **Ticlopidine**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

• **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et**

acétylsalicylique (action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

- **Diurétiques** : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Corticoïdes (gluco-) (voie générale)**, sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison : Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage de l'acide acétylsalicylique après son arrêt (augmentation de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par les corticoïdes). Adaptation des doses d'acide acétylsalicylique pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II** : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux salicylés. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine** : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par 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.

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

• **Diurétiques**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

• **Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires).

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**

Augmentation de l'excrétion rénale de l'acide acétylsalicylique par alcalinisation des urines. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

• **Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

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

Associations à prendre en compte

- **Dispositif intra-utérin** : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins.

- **Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium** : Augmentation de l'excrétion rénale de l'acide acétylsalicylique par alcalinisation des urines.

4.8 Effets indésirables

Effets gastro-intestinaux :

- douleurs abdominales,
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée,
- ulcères gastriques et perforations.

Effets sur le système nerveux central :

- céphalées, vertiges,
- sensation de baisse de l'acuité auditive,
- bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets hématologiques :

- syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réaction d'hypersensibilité :

- urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, oedème de Quincke.

Associations à prendre en compte

- **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses préventives) et héparines non fractionnées (doses préventives) et/ou chez le sujet de moins de 65 ans.**

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.

- **Thrombolytiques**

Augmentation du risque hémorragique.

4.8 Effets indésirables

Effets gastro-intestinaux :

- douleurs abdominales,
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée,
- ulcères gastriques et perforations.

Effets sur le système nerveux central :

- céphalées, vertiges,
- sensation de baisse de l'acuité auditive,
- bourdonnements d'oreille, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets hématologiques :

- syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réaction d'hypersensibilité :

- urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, oedème de Quincke.

Syndrome de Reye chez l'enfant (voir rubrique 4.4)

ASPEGIC ENFANTS 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose	

RECTIFICATIF DU 26 février 2002	RECTIFICATIF DU 29 octobre 2009 (schéma commun des spécialités à base d'aspirine)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.3 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :</u> Réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (environ 9 à 15 ans).</p> <p>Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :</p> <p>La posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'acide acétylsalicylique, soit 6 sachets par jour. La posologie usuelle est de 1 sachet à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvres plus</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.3 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles :</u> Réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 30 kg (environ 9 à 15 ans).</p> <p>Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.</p> <p>La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ <u>15 mg/kg toutes les</u></p>

intenses, 2 sachets à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 sachets par jour.**

Pour les sujets âgés :

la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'acide acétylsalicylique, soit 4 sachets par jour.

La posologie usuelle est de 1 sachet à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 sachets à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 4 sachets par jour.**

Chez l'enfant de **30 à 50 kg** (environ 9 à 15 ans) :

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Pour les enfants ayant un poids de **30 à 40 kg** (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 sachets par jour.**

Pour les enfants ayant un poids de **41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 sachets par jour.**

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

Chez l'adulte : les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

chez l'enfant (de 30 kg à 50 kg, soit environ de 9 ans à 15 ans), elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit** : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients,
- antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- dernier trimestre de la grossesse (> 500 mg par jour et par prise),

6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Pour **les enfants ayant un poids de 30 à 40 kg** (environ 9 à 13 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 sachets par jour.**

Pour **les enfants ayant un poids de 41 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, **sans dépasser 6 sachets par jour.**

Pour **les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir de 15 ans)**, la posologie quotidienne maximale recommandée est de 3 g d'acide acétylsalicylique, soit 6 sachets par jour.

La posologie usuelle est de 1 sachet à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 sachets à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 6 sachets par jour.**

Pour les sujets âgés :

la posologie quotidienne maximale recommandée est de 2 g d'acide acétylsalicylique, soit 4 sachets par jour.

La posologie usuelle est de 1 sachet à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 sachets à 500 mg, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, **sans dépasser 4 sachets par jour.**

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre :

Chez l'adulte : les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.

~~chez l'enfant (de 30 kg à 50 kg, soit environ de 9 ans à 15 ans),~~ elles doivent être régulièrement espacées, **y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures** : se conformer à la posologie spécifiée ci-dessus.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est **CONTRE-INDIQUÉ** dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients,
- antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- **grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses**

- ulcère gastroduodéal en évolution,
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- association avec le méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine (cf rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- association avec les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à fortes doses (cf rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), notamment dans le traitement des affections rhumatismales.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.

supérieures à 100 mg par jour,

- ulcère gastroduodéal en évolution,
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- en association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5) et pour des doses anti-inflammatoires (> 1 g par prise et/ou > 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)
- en association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (> 1 g par prise et/ou > 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.
- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.

- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : 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. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué, - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), - utilisation d'un stérilet (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Les sachets à 500 mg ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 30 kg pour l'indication « douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles » et à l'enfant de moins de 20 kg pour l'indication « affections rhumatismales ». Il existe pour ces enfants des dosages mieux adaptés.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant 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).

- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).

- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres

- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : 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. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué, - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), ~~- utilisation d'un stérilet (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).~~

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Les sachets à 500 mg ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 30 kg pour l'indication « douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles » et à l'enfant de moins de 20 kg pour l'indication « affections rhumatismales ». Il existe pour ces enfants des dosages mieux adaptés.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant 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).

- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).

~~- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres~~

médicaments et autres formes d'interactions) : - anticoagulants oraux et salicylés à faibles doses , - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), -anti-agrégants plaquettaires, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insuline,.) , diurétiques et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II (pour les salicylés à fortes doses > 3 g/jour), méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/semaine).

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

~~formes d'interactions) : - anticoagulants oraux et salicylés à faibles doses , - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), -anti-agrégants plaquettaires, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insuline,.) , diurétiques et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II (pour les salicylés à fortes doses > 3 g/jour), méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/semaine).~~

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.

- Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares)..

- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec : - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal, - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (> 1 g par prise et/ou > 3 g par jour), antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique, - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aigüe du syndrome coronarien), - glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement sustitutif) pour des doses anti-inflammatoires (> 1 g par prise et/ou > 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique, - héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (>

<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'acide acétylsalicylique et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.</p> <p>L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association aux héparines ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulants oraux : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques. - Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine). <p><u>Associations déconseillées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulants oraux : Pour l'acide acétylsalicylique à faibles doses : augmentation 	<p>1 g par prise et/ou > 3 g par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (> 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique, - pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), - la ticlopidine, - les uricosuriques (voir Rubrique 4.5).</p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire</u></p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel, l'époprosténol, l'éptifibatide, l'iloprost, l'iloprost trométamol, la ticlopidine et le tirofiban. (AINS)</p> <p>L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u> : (cf. rubrique 4.3 Contre-indications)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulants oraux Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal. Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. • Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg / semaine Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour). Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires). <p><u>Associations déconseillées</u> (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulants oraux Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en
---	---

du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale). Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

- **Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/jour) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

- **Héparines (voie parentérale)** : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'aspirine). Utiliser d'autres substances que l'aspirine pour un effet antalgique et antipyrétique (paracétamol notamment).

- **Uricosuriques** tels que benzbromarone, probénécide : Pour la benzbromarone : décrit pour des doses d'aspirine inférieures ou égales à 3 g/j. Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre analgésique.

l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique.

- **Anticoagulants oraux**

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

- **Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

- **Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé)**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

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

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

- **Pemetrexed**

Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80ml/min), risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g/jour).

- **Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)**

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

- **Ticlopidine**

Majoration du risque hémorragique par addition

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- Antidiabétiques : Insulines

Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

- Diurétiques : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- Glucocorticoïdes par voie générale, sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison : Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage de l'aspirine après son arrêt (augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes). Adaptation des doses d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire, par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux salicylés. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- Méthotrexate utilisé à faibles doses, inférieures à 15 mg/semaine : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par 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.

des activités antiagrégantes plaquettaires.
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

• Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

• Diurétiques

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

• Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires). 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.

• Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour). Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide

Associations à prendre en compte

- **Dispositif intra-utérin** : Pour l'acide acétylsalicylique à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins.

- **Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium** : Augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines.

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.

- **Pemetrexed**

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit ≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

- **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 à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

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

Associations à prendre en compte

Anticoagulants oraux

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'ulcère gastro-duodénal.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration du risque hémorragique.

Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées: doses curatives et/ou sujet âgé

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j).

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'acide

	<p>acétylsalicylique.</p> <p>Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées: 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 des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.</p> <p>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) Majoration du risque hémorragique.</p> <p>Thrombolytiques Augmentation du risque hémorragique.</p>
--	--

ASPEGIC ENFANTS 250 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

RECTIFICATIF DU 22 avril 2004	RECTIFICATIF DU 21 octobre 2008 (schéma commun des spécialités à base d'aspirine)
-------------------------------	--

4. DONNEES CLINIQUES

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients,
- antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- en dehors d'utilisations extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est CONTRE-INDIQUE à partir du 6^{ème} mois de la grossesse,
- ulcère gastroduodéal en évolution,
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- association avec le méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine (cf rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- association avec les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à fortes doses (cf rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), notamment dans le traitement des affections rhumatismales.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association

4. DONNEES CLINIQUES

4.3 Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients,
- antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour,
- ulcère gastroduodéal en évolution,
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- en association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5) et pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique,
- en association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique 4.5).

~~L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.~~ (déplacement de l'information en 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.
- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association

d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.

- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.

- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : 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. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué, - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), - utilisation d'un stérilet (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Les sachets à 250 mg ne sont pas adaptés à l'enfant de moins de 15 kg pour lequel il existe des dosages mieux adaptés.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant plaquettaire

d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.

- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.

- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : 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. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué, - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), ~~utilisation d'un stérilet (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).~~

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Les sachets à 250 mg ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 15 kg **et de plus de 50 kg** pour lesquels il existe des dosages mieux adaptés.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant 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).

- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).

- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) : - anticoagulants oraux et salicylés à faibles doses (< 3 g/j), - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), - ticlopidine, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insuline, chlorpropamide), diurétiques et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion, méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/semaine), ou pentoxifylline.

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.

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).

- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique, l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique ; aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).

~~— Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) : — anticoagulants oraux et salicylés à faibles doses (< 3 g/j), — autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), — ticlopidine, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insuline, chlorpropamide), diurétiques et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion, méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/semaine), ou pentoxifylline.~~

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.

- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec : - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal, - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour), antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aigüe du syndrome coronarien), - glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en

<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost, la protéine C.</p> <p>L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association aux héparines ou apparentés (hirudines, fondaparinux), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>- Anticoagulants oraux : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques.</p> <p>- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>- Anticoagulants oraux : Pour l'aspirine à faibles doses : augmentation du risque hémorragique</p>	<p>traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), - la ticlopidine, - les uricosuriques (voir Rubrique 4.5).</p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire</u></p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires: l'abciximab, l'aspirine, le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide, l'iloprost et l'iloprost trométamol, le tirofiban et la ticlopidine. (protéine C, AINS)</p> <p>L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u> (voir rubrique 4.3)</p> <p>+ Anticoagulants oraux</p> <p>Pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.</p> <p>Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.</p> <p>+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine</p> <p>Pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique.</p> <p>Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).</p> <p><u>Associations déconseillées</u> (voir rubrique 4.4)</p> <p>+ Anticoagulants oraux</p> <p>Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique (jusqu'à 60 mg/kg par</p>
--	---

(inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale). Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

- **Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens :** Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

- **Héparines :** Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'aspirine). Surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par l'aspirine.

- **Uricosuriques tels que benzbromarone, probénécide :** Pour la benzbromarone : décrit pour des doses d'aspirine inférieures ou égales à 3 g/j. Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre analgésique.

jour) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique.

+ Anticoagulants oraux

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique.

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)

Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (50 à 100 mg/kg par jour). Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées: doses curatives et/ou sujet âgé

Pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique.

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

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

+ Pemetrexed

Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min), risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit 50 à 100 mg/kg par jour).

+ Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)

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

+ Ticlopidine

Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- **Insulines** : Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

- **Diurétiques** : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Glucocorticoïdes par voie générale**, sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison : Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage de l'aspirine après son arrêt (augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes). Adaptation des doses d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II** : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire, par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due à l'aspirine. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Méthotrexate utilisé à faibles doses, inférieures à 15 mg/semaine** : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine). 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.

clinique étroite.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)

Majoration du risque hémorragique par addition des activités anti-agrégantes plaquettaires. Surveillance clinique.

+ Diurétiques

Pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique: insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique: Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique. 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.

+ Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Pour des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique (50 à 375 mg par jour). 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.

Associations à prendre en compte

- **Dispositif intra-utérin** : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins.

- **Héparines** : pour les héparines à doses prophylactiques (en dehors du sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique.

- **Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium** : Augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pemetrexed

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires soit 50 à 100 mg/kg par jour). Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon

Diminution de l'absorption digestive de l'acide acétylsalicylique.

Prendre les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou le charbon à distance (au moins 2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

Associations à prendre en compte

+ Anticoagulants oraux

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Majoration du risque hémorragique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique. Majoration du risque hémorragique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées: doses curatives et/ou sujet âgé

Pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique (de 50 mg à 375 mg/j). Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire) et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'acide acétylsalicylique.

+ Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées: 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 des héparines à doses préventives (de bas poids moléculaires et apparentés ou des héparines non fractionnées) à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une

	<p>surveillance clinique et éventuellement biologique.</p> <p>+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) Majoration du risque hémorragique.</p> <p>+ Thrombolytiques Augmentation du risque hémorragique</p>
--	--

ASPEGIC NOURRISSONS 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

RECTIFICATIF du 27 avril 2004	RECTIFICATIF du 21 octobre 2008 (Schéma commun des spécialités à base d'aspirine)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie Cette présentation est réservée à l'enfant de 6 à 22 kg (environ 3 mois à 7 ans).</p> <p>- <u>Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles</u> : Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ <u>15 mg/kg toutes les 6 heures</u> ou <u>10 mg/kg toutes les 4 heures</u>.</p> <p>Pour les enfants ayant un poids de 6 à 8 kg (environ 3 à 9 mois), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour.</p> <p>Pour les enfants ayant un poids de 9 à 11 kg (environ 9 à 24 mois), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 6 sachets par jour.</p> <p>Pour les enfants ayant un poids de 12 à 16 kg (environ 18 mois à 5 ans), la posologie est de 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour.</p> <p>Pour les enfants ayant un poids de 17 à 22 kg (environ 4 à 8 ans), la posologie est de 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets par jour.</p> <p>4.3 Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients, - antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, - en dehors d'utilisations extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est CONTRE-INDIQUE à partir du 6^{ème} mois de la grossesse, 	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie Cette présentation est réservée à l'enfant de 6 à 22 kg (environ 3 mois à 7 ans).</p> <p>- <u>Douleurs d'intensité légère à modérée et/ou états fébriles</u> : Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne d'acide acétylsalicylique recommandée est d'environ 60 mg/kg, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ <u>15 mg/kg toutes les 6 heures</u> ou <u>10 mg/kg toutes les 4 heures</u>.</p> <p>Pour les enfants ayant un poids de 6 à 8 kg (environ 3 à 9 mois), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 sachets par jour.</p> <p>Pour les enfants ayant un poids de 9 à 11 kg (environ 9 à 24 mois), la posologie est de 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 sachets par jour.</p> <p>Pour les enfants ayant un poids de 12 à 16 kg (environ 18 mois à 5 ans), la posologie est de 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 8 sachets par jour.</p> <p>Pour les enfants ayant un poids de 17 à 22 kg (environ 4 à 7 ans), la posologie est de 2 sachets par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 12 sachets par jour.</p> <p>4.3 Contre-indications Ce médicament est CONTRE-INDIQUE dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients, - antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, - grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour, - ulcère gastroduodéal en évolution,

- ulcère gastroduodéal en évolution,
- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- association avec le méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine (cf rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- association avec les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à fortes doses (cf rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), notamment dans le traitement des affections rhumatismales.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le

- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,
- risque hémorragique,
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,
- en association avec le méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5) et pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique,
- en association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique 4.5).

~~L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement. (déplacement de l'information en 4.4)~~

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.
- En cas d'association à d'autres médicaments, pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence d'acide acétylsalicylique dans la composition des autres médicaments.
- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.
- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique. En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le

traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.

- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : 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. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué, - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles), - utilisation d'un stérilet (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant 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).

- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet

traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées d'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD doit se faire sous contrôle médical.

- Chez l'enfant de moins de 1 mois, l'administration d'acide acétylsalicylique n'est justifiée que dans certaines situations relevant de la prescription médicale.

- La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants : - antécédents d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de gastrite, - insuffisance rénale ou hépatique, - asthme : 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. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué, - métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles)—~~utilisation d'un stérilet (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).~~

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf. rubrique 4.5). En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.

- Les sachets à 100 mg ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 6 kg et de plus de 22 kg pour lesquels il existe des dosages mieux adaptés.

- Compte-tenu de l'effet anti-agrégant 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).

- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet

uricosurique).

- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) : - anticoagulants oraux et salicylés à faibles doses (< 3 g/j), - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), - ticlopidine, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insuline, chlorpropamide), diurétiques et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion, méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/semaine), ou pentoxifylline.

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.

uricosurique).

~~- Une surveillance médicale particulièrement rigoureuse est indispensable pour les associations médicamenteuses suivantes (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) : - anticoagulants oraux et salicylés à faibles doses (< 3 g/j), - autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), - ticlopidine, héparines parentérales, uricosuriques (benzbromarone, probénécide), antidiabétiques (insuline, chlorpropamide), diurétiques et salicylés à fortes doses (> 3 g/j), glucocorticoïdes par voie générale (sauf hydrocortisone utilisée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison), inhibiteurs de l'enzyme de conversion, méthotrexate (à doses inférieures à 15 mg/semaine), ou pentoxifylline.~~

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition des signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnements d'oreilles, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées. Chez l'enfant, il est recommandé de surveiller la salicylémie notamment lors de la mise en route du traitement.

- L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement.

- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec : - les anticoagulants oraux, pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient n'ayant pas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal, - les anticoagulants oraux, pour des doses antiagrégantes d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour), antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aigüe du syndrome coronarien), - glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (50 à 100 mg/kg par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - pemetrexed chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatine comprise entre 45

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

Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'éptifibatide et l'abciximab, l'iloprost, la protéine C.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association aux héparines ou apparentés (hirudines, fondaparinux), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

Associations contre-indiquées

- **Anticoagulants oraux** : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques.

- **Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine** : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine).

Associations déconseillées

- **Anticoagulants oraux** : Pour l'aspirine à faibles doses : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale). Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

ml/min et 80 ml/min), - la ticlopidine, - les uricosuriques (voir Rubrique 4.5).

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

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire

Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel, l'époprosténol, l'éptifibatide, l'iloprost, l'iloprost trométamol, la ticlopidine et le tirofiban. (protéine C)

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées, aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique régulière.

Associations contre-indiquées : (cf. rubrique 4.3 Contre-indications)

• **Anticoagulants oraux**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

• **Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg / semaine**

Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires).

Associations déconseillées (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi)

• **Anticoagulants oraux**

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

Majoration du risque hémorragique.

- **Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

- **Héparines** : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'aspirine). Surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par l'aspirine.

- **Uricosuriques tels que benzbromarone, probénécide** : Pour la benzbromarone : décrit pour des doses d'aspirine inférieures ou égales à 3 g/j. Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre analgésique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- **Insulines** : Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique (action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

- **Diurétiques** : Pour l'aspirine à fortes doses

• **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

• **Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

• **Héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées (doses curatives et/ou sujet âgé)**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

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

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

• **Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)**

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

• **Ticlopidine**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

• **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Insuffisance rénale aiguë chez le malade

(supérieures à 3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Glucocorticoïdes par voie générale**, sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison : Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage de l'aspirine après son arrêt (augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes). Adaptation des doses d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et par extrapolation antagonistes de l'angiotensine II** : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire, par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due à l'aspirine. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Méthotrexate utilisé à faibles doses, inférieures à 15 mg/semaine** : Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par l'aspirine). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

Associations à prendre en compte

- **Dispositif intra-utérin** : Pour l'aspirine à fortes doses (supérieures à 3 g/j) : risque (controversé) de diminution de l'efficacité des dispositifs intra-utérins.

- **Héparines** : pour les héparines à doses

déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

• **Diurétiques**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

• **Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

Avec l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale par les anti-inflammatoires).

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**

Augmentation de l'excrétion rénale de l'acide acétylsalicylique par alcalinisation des urines. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

• **Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.

Surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

• **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés (doses préventives) et héparines non fractionnées (doses préventives) et/ou chez le sujet de moins de 65 ans.**

L'utilisation conjointe de médicaments

<p>prophylactiques (en dehors du sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique.</p> <p>- Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium : Augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines.</p>	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none">• Thrombolytiques Augmentation du risque hémorragique.
---	---

ASPEGIC INJECTABLE 1 g et 500 mg, poudre et solution pour préparation injectable

RECTIFICATIF DU 27 octobre 1998	RECTIFICATIF DU 05 juillet 2007
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- à partir du 6^{ème} mois de grossesse (cf.; Chapitre Grossesse et Allaitement),- hypersensibilité connue aux salicylés et aux substances d'activité proche : notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens,- ulcère gastroduodéal en évolution,- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,- risque hémorragique,- association avec le méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine (cf. chapitre interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),- association avec les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à fortes doses (supérieures à 3000 mg/j) (cf. Chapitre Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). <p>Ce médicament est déconseillé en association (cf. chapitre Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) avec :</p> <ul style="list-style-type: none">- les autres AINS,- les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à faibles doses,- les héparines par voie parentérale,- les uricosuriques,- la ticlopidine. <p>L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf. Chapitre Grossesse et Allaitement).</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p> <p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none">- Les flacons d'aspirine injectable ne sont pas adaptés à l'enfant.	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique ou à l'un des excipients,- antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens,- dernier trimestre de la grossesse pour les doses supérieures à 100 mg par jour,- ulcère gastroduodéal en évolution,- toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise,- risque hémorragique,- insuffisance hépatique sévère,- insuffisance rénale sévère,- insuffisance cardiaque sévère non contrôlée,- association avec le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5),- association avec les anticoagulants oraux pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal. <p>Ce médicament est déconseillé en association (cf. chapitre Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) avec :</p> <ul style="list-style-type: none">- les autres AINS,- les anticoagulants oraux lorsque les salicylés sont utilisés à faibles doses,- les héparines par voie parentérale,- les uricosuriques,- la ticlopidine. <p>L'utilisation de ce médicament est déconseillée en cas d'allaitement (cf. Chapitre Grossesse et Allaitement).</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p> <p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none">- Les flacons d'aspirine injectable ne sont pas adaptés à l'enfant.

- L'aspirine est déconseillée en cas de goutte.

- L'aspirine doit être utilisée avec précaution en cas :

- d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, ou d'hémorragie digestive,
- d'insuffisance rénale,
- d'asthme : la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'aspirine. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué,
- de métrorragies ou de ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée de règles),
- d'utilisation d'un stérilet (cf. Chapitre Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Compte-tenu de l'effet anti agrégant plaquettaire de l'aspirine, 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).

Aux fortes doses préconisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition de signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnement d'oreille, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.

~~-L'aspirine est déconseillée en cas de goutte.~~

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

- En cas d'administration à long terme de médicaments antalgiques à fortes doses, la survenue de céphalées ne doit pas être traitée avec des doses plus élevées. L'utilisation régulière d'antalgiques, en particulier l'association d'antalgiques, peut conduire à des lésions rénales persistantes avec un risque d'insuffisance rénale.

- Des syndromes de Reye, pathologies très rares mais présentant un risque vital, ont été observés chez des enfants avec des signes d'infections virales (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) et recevant de l'acide acétylsalicylique.

En conséquence, l'acide acétylsalicylique ne doit être administré chez ces enfants que sur avis médical, lorsque les autres mesures ont échoué. En cas d'apparition de vomissements persistants, de troubles de la conscience ou d'un comportement anormal, le traitement par l'acide acétylsalicylique doit être interrompu.

- Dans certains cas de forme grave de déficit en G6PD, des doses élevées l'acide acétylsalicylique ont pu provoquer des hémolyses. L'administration d'acide acétylsalicylique en cas de déficit en G6PD 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,
- insuffisance rénale ou hépatique,
- asthme : 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. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué,
- métrorragies ou ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles).
- ~~d'utilisation d'un stérilet (cf. Chapitre Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).~~

- 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 de symptômes préalables ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, le sujet de faible

<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Associations contre-indiquées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 15 mg / semaine Augmentation de la toxicité hématologique de méthotrexate (diminution de la clairance 	<p>poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5)</p> <p>En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.</p> <p>- 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).</p> <p>- L'acide acétylsalicylique modifie l'uricémie (à dose antalgique l'acide acétylsalicylique augmente l'uricémie par inhibition de l'excrétion de l'acide urique, aux doses utilisées en rhumatologie, l'acide acétylsalicylique a un effet uricosurique).</p> <p>- Aux fortes doses préconisées en rhumatologie, il est recommandé de surveiller l'apparition de signes de surdosage. En cas d'apparition de bourdonnement d'oreille, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges, les modalités de traitement devront être réévaluées.</p> <p>- L'utilisation de ce traitement est déconseillée en cas d'allaitement.</p> <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire</p> <p>Plusieurs substances sont impliquées dans les interactions, du fait de leur propriétés antiagrégantes plaquettares : l'abciximab, l'aspirine et le clopidogrel, l'époprosténol, l'eptifibatide et l'iloprost, la protéine C activée recombinante, la protéine C humaine, le tirofiban, la ticlopidine.</p> <p>L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettares majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine et aux molécules apparentées (par exemple hirudine), aux anticoagulants oraux et aux autres thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.</p> <p>Associations contre-indiquées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg / semaine Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g
--	--

rénale du méthothrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthothrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés).

- **Salicylés à fortes doses (supérieures à 3000 mg/j) avec les anticoagulants oraux :** Augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire, agression de la muqueuse gastro-duodénale et déplacement anticoagulants oraux de leurs liaisons aux protéines plasmatiques.

Associations déconseillées

- **Héparines par voie parentérale :** augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés. Utiliser d'autres substances que les salicylés pour un effet antalgique et antipyrétique (paracétamol notamment).
- **Salicylés à fortes doses (supérieures à 3000 mg/j) avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens :** augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif par synergie additive.
- **Salicylés à faibles doses avec les anticoagulants oraux :** augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les salicylés. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.
- **Ticlopidine :** augmentation du risque hémorragique par synergie de l'activité anti-agrégante plaquettaire. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite, incluant le temps de saignement.
- **Uricosuriques tels que benzbromarone, probénécide :** diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre analgésique.

par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou ≥ 3 g par jour), majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par l'acide acétylsalicylique).

- **Anticoagulants oraux**
Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal : majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

Associations déconseillées

- **Anticoagulants oraux**
Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal : majoration du risque hémorragique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**
Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- **Clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**
Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- **Ticlopidine**
Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- **Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)**
Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

- **Héparines de bas poids moléculaire et héparines non fractionnées doses curatives et/ou chez le sujet de plus de 65 ans :**

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Antidiabétiques tels qu'insuline, chlorpropamide** : Majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique par action hypoglycémiante de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.
- **Glucocorticoïdes par voie générale** : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après leur arrêt par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.
- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion** : Pour les salicylés à fortes doses (supérieures à 3000 mg/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, dues aux AINS). Par ailleurs, la réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- **Interféron alpha** : risque d'inhibition de son action. Utiliser de préférence un analgésique antipyrétique non salicylé.
- **Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures à 15 mg/semaine)** augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération, même légère, de la fonction

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour), augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique). Utiliser un autre antalgique ou antipyrétique ou anti inflammatoire.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Diurétiques, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et par extrapolation, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

- **Clopidogrel (dans les indications validées pour cette association à la phase aiguë du syndrome coronarien)**

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

- **Méthotrexate utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine**

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour), augmentation de la toxicité notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate 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**

Augmentation de l'excrétion rénale de l'acide acétylsalicylique par alcalinisation des urines. Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

- **Pentoxifylline** : augmentation du risque hémorragique.
Renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquemment le temps de saignement.
- **Salicylés à fortes doses (supérieur à 3000 mg/j) avec les diurétiques** : insuffisance rénale aigüe chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales.
Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

Associations à prendre en compte

- **Thrombolytiques** : augmentation du risque hémorragique.
- **Topiques gastro-intestinaux** : tels que sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et de calcium : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.
- **Dispositif intra-utérin** : risque (controversé) de diminution de son efficacité.

4.8 Effets indésirables

Effets sur le système nerveux central :

- bourdonnements d'oreille,
- sensation de baisse de l'acuité auditive,
- céphalées
qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets gastro-intestinaux :

- ulcères gastriques
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est plus élevée.

Effets hématologiques :

syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réaction d'hypersensibilité :

Associations à prendre en compte

- **Héparines de bas poids moléculaire et non fractionnées, aux doses préventives et chez le sujet de moins de 65 ans :**

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 à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

- **Thrombolytiques**

Augmentation du risque hémorragique.

4.8 Effets indésirables

Effets gastro-intestinaux :

- **douleurs abdominales,**
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, melaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée,
- ulcères gastriques **et perforations**.

Effets sur le système nerveux central :

- céphalées, **vertiges**,
- sensation de baisse de l'acuité auditive,
- bourdonnements d'oreille
qui sont habituellement la marque d'un surdosage.

Effets hématologiques :

Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'acide acétylsalicylique. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.

Réaction d'hypersensibilité :

<p>Accident de sensibilisation : œdème de Quincke, urticaire, asthme, accidents anaphylactiques.</p> <p>Autres : douleurs abdominales.</p> <p>Effets liés à la voie d'administration : Possibilités de douleur au point d'injection et de réactions locales.</p>	<p>Urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, œdème de Quincke.</p> <p>Effets liés à la voie d'administration : Possibilités de douleur au point d'injection et de réactions locales.</p>
--	---