

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2016

acide acétylsalicylique (sous forme d'acétylsalicylate de DL-lysine)

ASPEGIC 1000 mg ADULTE, poudre pour solution buvable

B/20 sachets-dose (CIP : 34009 318 981 9 1)

ASPEGIC 500 mg, poudre pour solution buvable

B/20 sachets-dose (CIP : 34009 312 268 9 5)

ASPEGIC 250 mg ENFANT, poudre pour solution buvable

B/20 sachets-dose (CIP : 34009 327 036 1 6)

ASPEGIC 100 mg NOURRISSON, poudre pour solution buvable

B/20 sachets-dose (CIP : 34009 318 936 3 9)

ASPEGIC 1 g/5 ml, préparation injectable

B/6 poudre en flacon + solvant en ampoule (CIP : 34009 326 102 0 4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N02BA01 (analgésique et antipyrétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« ASPEGIC[®] oral 500 mg et 1 000 mg : <i>Poudre pour solution buvable à 500 mg :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><i>Poudre pour solution buvable adulte à 1 g :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. • Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires. <p>ASPEGIC[®] oral 100 mg nourrissons et 250 mg enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée

	<p>et/ou des états fébriles.</p> <ul style="list-style-type: none">• Rhumatisme inflammatoire chronique, rhumatisme articulaire aigu. <p>ASPEGIC® injectable 1 000 mg/5 ml :</p> <ul style="list-style-type: none">• Traitement de courte durée des douleurs intenses.• Traitement des rhumatismes inflammatoires. <p>Traitement symptomatique de la fièvre lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible. »</p>
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures nationales) <ul style="list-style-type: none">- ASPEGIC 1000 mg ADULTE : 04/11/1975- ASPEGIC 500 mg : 17/04/1974- ASPEGIC 250 mg ENFANT : 23/02/1984- ASPEGIC 100 mg NOURRISSON : 21/06/1965- ASPEGIC 1 g/5 ml : 20/12/1982
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale
Classification ATC	N Système nerveux central N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques N02BA Acide salicylique et dérivés N02BA01 Acide acétylsalicylique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 30/11/2011, la Commission a considéré que le SMR d'ASPEGIC était important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le renouvellement de l'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ASPEGIC[®] oral 500 mg et 1 000 mg :

Poudre pour solution buvable à 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.

Poudre pour solution buvable adulte à 1 g :

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

ASPEGIC[®] oral 100 mg nourrissons et 250 mg enfants :

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

ASPEGIC[®] injectable 1 000 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 18 avril 2009 au 25 septembre 2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques : 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » pour les spécialités ASPEGIC par voie orale. Ces modifications sont détaillées dans le tableau comparatif des RCP en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), ASPEGIC par voie orale (tous dosages associés) a fait l'objet d'environ 1 million de prescriptions (le dosage à 1 000 mg représentant 43% de ces prescriptions).

Selon les données IMS, ASPEGIC injectable n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

ASPEGIC est majoritairement prescrit dans le contexte de la grippe ou de la rhinopharyngite avec d'autres manifestations respiratoires.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée, des états fébriles et des rhumatismes inflammatoires de l'adulte et de l'enfant, et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 30/11/2011, la place de l'ASPEGIC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La Commission a pris en compte la mise à jour par l'ANSM en Juillet 2013 des règles de bon usage des AINS. En tant qu'AINS, ASPEGIC expose à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. D'une manière générale, le choix d'un AINS doit reposer sur la prise en considération des facteurs de risque individuels du patient, du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS et des préférences personnelles du patient. Il est recommandé de les utiliser à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible. En cas de douleur chronique, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique, de ne pas associer deux AINS et de respecter les contre-indications.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30/11/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles

- ▮ Les douleurs d'intensité légère à modérée et les états fébriles altèrent la qualité de vie.
- ▮ Les spécialités ASPEGIC entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.

5.1.2 Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques et du rhumatisme articulaire aigu

- ▮ Les rhumatismes inflammatoires sont à l'origine d'un handicap important et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Les spécialités ASPEGIC entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effet indésirables reste moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ASPEGIC reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

TABLEAU COMPARATIF - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT D'ASPEGIC

<p align="center">RECTIFICATIF du 21 octobre 2008 (Schéma commun des spécialités à base d'aspirine)</p>	<p align="center">RECTIFICATIF du 31 août 2012 (RCP actuel)</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, <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>-(déplacement de l'information en 4.4)</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 	<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, ou aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (réaction croisée), - antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, - troisième trimestre de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée) (5 mois révolus) pour des doses supérieures à 100 mg par jour (voir rubrique 4.6), <ul style="list-style-type: none"> - 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) 50 à 100 mg/kg par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou ≥ 1 g par jour) jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - en association avec les anticoagulants oraux pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) 50 à 100 mg/kg par jour), ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique et chez un patient ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir rubrique 4.5). <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

TABLEAU COMPARATIF - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT D'ASPEGIC

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.

- 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.

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 **et des adolescents** 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 **et ces adolescents** 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.

- 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.

TABLEAU COMPARATIF - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT D'ASPEGIC

- 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).

- 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

~~- 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).

- Aux fortes doses utilisées en rhumatologie (doses anti-inflammatoires), 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).

~~- 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.~~

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

- 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 \geq 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

TABLEAU COMPARATIF - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT D'ASPEGIC

antipyrétiques (jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë 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 ml/min et 80 ml/min), - la ticlopidine, - les uricosuriques (voir Rubrique 4.5).

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

antécédents d'ulcère gastro-duodéal (voir rubrique 4.5), - les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour 50 à 100 mg/kg par jour), antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour jusqu'à 60 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique, - le clopidogrel (en dehors des indications validées pour cette association à la phase aiguë du dans le syndrome coronarien aigu), - glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour 50 à 100 mg/kg par jour) d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5), - les héparines de bas poids moléculaire (et apparentés) et héparines non fractionnées : doses curatives et/ou sujet âgé et pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour 50 à 100 mg/kg par jour) ou antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour 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).

4.8 Effets indésirables

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

Effets Affections gastro-intestinales gastro-intestinales :

- 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 Affections du système nerveux central :

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

Effets Affections hématologiques et du système lymphatique :

- syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura,...) avec

TABLEAU COMPARATIF - RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT D'ASPEGIC

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 (voir rubrique 4.4)

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.

- Des hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales peuvent également survenir.

Affections du système immunitaire :

Réaction d'hypersensibilité :

- Réactions d'hypersensibilité, urticaire, réactions cutanées, réactions anaphylactiques, asthme, oedème de Quincke.

Affections hépatobiliaires

- Augmentation des enzymes hépatiques,
- atteinte du foie principalement hépatocellulaire

Affections de la peau et du tissu sous- cutané

- Urticaire,
- Réactions cutanées,

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Syndrome de Reye (voir rubrique 4.4)