

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

ASPEGIC INJECTABLE 1 g, poudre et solution pour préparation injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétylsalicylate de DL-lysine	1,8 g
(correspondant à acide acétylsalicylique)	1,0 g

Excipient : Glycine

Pour 2 g de poudre

Eau pour préparations injectables	5 ml
---	------

Pour 5 ml de solution

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solution pour préparation injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.

Mode d'administration :

Voie injectable.

Dissoudre extemporanément le contenu du flacon avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.

L'administration peut se faire soit en I.M profonde, soit en I.V directe, soit en perfusion I.V à l'aide d'un soluté véhicule (soluté de chlorure de sodium, de glucose ou de sorbitol).

Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue ce médicament avec d'autres spécialités injectables.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 4 heures.

Posologies :

900 mg d'acétylsalicylate de DL-Lysine correspond à 500 mg d'acide acétylsalicylique (aspirine).

Les flacons d'aspirine injectable existent à deux concentrations : 500 mg/5 ml et 1000 mg/5 ml.

– Douleurs intenses et fièvre :

- Adulte : la posologie quotidienne maximum est de 3000 mg d'aspirine.
A titre indicatif : 500 ou 1000 mg d'aspirine par administration, sans dépasser 3000 mg par jour.
- Sujet âgé : la posologie quotidienne maximum est de 2000 mg d'aspirine.
A titre indicatif : 500 ou 1000 mg d'aspirine par administration, sans dépasser 2000 mg par jour.

– Affections rhumatismales :

- Adulte : 3000 à 6000 mg d'aspirine **maximum** par jour à répartir en 3 ou 4 prises espacées de 4 heures minimum.
- Sujet âgé : La posologie devra être réduite.

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 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 à 20 mg/semaine (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- 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.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Précautions d'emploi :

- Les flacons d'aspirine injectable ne sont pas adaptés à l'enfant.
- 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 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).

- 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 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 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).

- 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.

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

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

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'abciximab, l'aspirine et le clopidogrel, l'époprostenol, l'eptifibatide et l'iloprost, la protéine C activée recombinante, la protéine C humaine, le tirofiban, la ticlopidine.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires 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.

Associations contre-indiquées

- **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 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) et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal : 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 aux doses curatives et/ou chez le sujet de plus de 65 ans** : 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, 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, anti-acides et charbon** : Augmentation de l'excrétion rénale de l'acide acétylsalicylique par alcalinisation des urines.
Prendre les topiques gastro-intestinaux et anti-acides à distance (2 heures) de l'acide acétylsalicylique.

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 des héparines 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Faibles doses, inférieures à 100 mg par jour :

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

Doses comprises entre 100 et 500 mg par jour :

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

Doses supérieures ou égales à 500 mg par jour :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1%, à approximativement 1.5%. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryo-fœtale. De plus, une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse de la gestation. Sauf nécessité absolue, l'acide acétylsalicylique ne doit donc pas être prescrit au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. Si de l'acide acétylsalicylique est administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de six mois, la dose devra être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.

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

- une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire).
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios.

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

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

En conséquence, l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement :

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

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

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

4.8 Effets indésirables

- Effets gastro-intestinaux :

- douleurs abdominales,
- hémorragies digestives patentes (hématémèse, mélaena...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée 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.

- Effets liés à la voie d'administration :

Possibilités de douleur au point d'injection et de réactions locales.

4.9 Surdosage

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

Symptômes :

– Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.

– Intoxication sévère :

Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100 mg/kg en une seule prise.

Les symptômes sont : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardio-vasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.

Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé,
- Décontamination digestive et administration de charbon activé,
- Contrôle de l'équilibre acide-base,
- Diurèse alcaline permettant d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8, possibilité d'hémodialyse dans les intoxications graves,
- Traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRE à dose élevée
(N. Système nerveux central)
(M. Appareil locomoteur)

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A₂.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétylsalicylate de lysine se scinde en acide acétylsalicylique et en lysine dans le plasma.

L'acide acétylsalicylique est rapidement absorbé et hydrolysé en acide salicylique. Celui-ci est en grande partie lié aux protéines du plasma. Un quart d'heure après l'injection de 1 g d'aspirine par voie IV, on obtient une salicylémie de 220 mg/l. Par voie IM, un quart d'heure après l'injection de 1g d'aspirine, on obtient une salicylémie de 110 mg/l.

L'élimination urinaire augmente avec le pH urinaire. La demi-vie de l'acide acétylsalicylique est d'environ 30 minutes. La demi-vie de l'acide salicylique est de 3 à 9 heures et augmente avec la dose administrée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Potentiel mutagène et cancérigène.

L'acide acétylsalicylique a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées *in vitro* et *in vivo* dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène. Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérigène de l'acide acétylsalicylique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Sans objet.

6.2 Durée de conservation

2 ans.

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

6.4 Nature et contenance du récipient

Flacons (verre) + ampoules (verre).

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

334 388 - 7 : 1 flacon (verre) de poudre + 1 ampoule de solvant (non commercialisé).

326 101 - 4 : 2 flacons (verre) + 2 ampoules (verre) (non commercialisé).

326 102 - 0 : 6 flacons (verre) + 6 ampoules (verre) – 9,30 Euros – Remboursé Sécurité Sociale 65% – Collectivités.

326 103 - 7 : 20 flacons (verre) – Collectivités.

556 102 - 2 : 219 (flacons unitaires en palette) (non commercialisé).

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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

sanofi-aventis france

1-13 bd Romain Rolland - 75014 PARIS.

10. DATE DE REVISION

Juillet 2007 / V1