1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RESITUNE 75 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide acétylsalicylique..... 75 mg

Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipient à effet notoire :

Sodium : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c?est-à-dire qu?il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant, rose, en forme de c?ur, biconvexe, non marqué.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Prévention secondaire de l?infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d?angor stable.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d?angor instable, en dehors de la phase aiguë.
- Prévention de l?occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal.
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Prévention secondaire de l?infarctus du myocarde : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d?angor stable : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d?angor instable, en dehors de la phase aiguë : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Prévention de l?occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

Prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des accidents vasculaires cérébraux : la dose recommandée est de 75 mg à 300 mg une fois par jour.

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

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

Mode d?administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec suffisamment de boisson (1/2 verre d?eau). En raison de l?enrobage gastro-résistant, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés. L'enrobage prévient les effets irritants sur l'intestin. Les comprimés ne doivent pas être pris avec un antiacide car ce dernier va augmenter le pH de l?estomac et dégrader l?enrobage entérique.

Etant donné que sa forme pharmaceutique entraîne une absorption différée, RESITUNE n?est pas indiqué chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu. Cependant, en cas d?urgence, les comprimés peuvent être écrasés ou mâchés dans le but d?accélérer l?absorption de l?acide acétylsalicylique.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux salicylés ou aux inhibiteurs de la prostaglandine synthétase (par exemple certains patients asthmatiques peuvent présenter une crise d'asthme ou de syncope) ou à l?un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Ulcère gastroduodénal actif ou récurrent et/ou saignements gastriques et/ou intestinaux ou autres types de saignements, notamment hémorragies vasculaires cérébrales.

- Diathèse hémorragique ; troubles de l'hémostase, notamment hémophilie et thrombopénie.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Insuffisance rénale sévère.

- Posologies supérieures à 100 mg/jour au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

- Méthotrexate utilisé à des posologies > 15 mg/semaine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

RESITUNE n?est pas destiné à être utilisé comme anti-inflammatoire/analgésique/antipyrétique.

Population pédiatrique

Recommandé pour une utilisation chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans. Ce médicament n'est pas recommandé chez les adolescents/enfants de moins de 16 ans sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques. L'aspirine peut être un facteur contribuant à provoquer un syndrome de Reye chez certains enfants.

Il y a un risque accru d'hémorragie, particulièrement au cours ou après une intervention chirurgicale (y compris dans le cas d'interventions mineures, par exemple une extraction dentaire). A utiliser avec prudence avant une intervention chirurgicale, y compris une extraction dentaire. L'interruption temporaire du traitement peut être nécessaire.

RESITUNE n?est pas recommandé en cas de ménorragie car il peut aggraver les saignements menstruels.

RESITUNE doit être utilisé avec précaution en cas d'hypertension et en cas d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'épisodes hémorragiques, ou chez les patients recevant un traitement anticoagulant.

Les patients doivent signaler tout symptôme de saignements inhabituels à leur médecin. Si des saignements gastro-intestinaux ou des ulcérations se produisent, le traitement doit être interrompu.

RESITUNE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée (contre-indiqué si sévère) ou chez les patients déshydratés, puisque l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Les tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L?acide acétylsalicylique peut favoriser l?apparition d?un bronchospasme et de crises d?asthme ou d?autres réactions d?hypersensibilité. Les facteurs de risque sont asthme, rhume des foins, polypose nasale ou maladies respiratoires chroniques.

Il en est de même pour les patients qui présentent également des réactions allergiques (réactions cutanées, démangeaisons ou urticaire par ex.) à d?autres substances.

Des réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Steven-Johnson et le syndrome d?hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été rapportées chez des patients recevant de l?acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8). RESITUNE doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, y compris l'acide acétylsalicylique. Parmi les effets indésirables les plus fréquents : saignements gastro-intestinaux et perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2). Si un traitement prolongé est nécessaire, les patients doivent être contrôlés régulièrement.

Un traitement concomitant de RESITUNE avec d'autres médicaments susceptibles de modifier l'hémostase (c'est-à-dire des anticoagulants comme la warfarine, des agents thrombolytiques et des antiagrégants plaquettaires, des anti-inflammatoires et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) n'est pas recommandé, sauf en cas d'indication stricte, car cette association peut majorer le risque d'hémorragie (voir la rubrique 4.5). Si leur administration simultanée ne peut pas être évitée, une surveillance étroite des signes d'hémorragie est recommandée.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant qui pourrait augmenter le risque d'ulcère, tels que les corticostéroïdes par voie orale, les inhibiteurs

sélectifs de recapture de la sérotonine et le déférasirox (voir rubrique 4.5).

L'aspirine à faible dose diminue l'excrétion d'acide urique. De ce fait, les patients qui souffrent d'une diminution de l'excrétion d'acide urique peuvent avoir des crises de goutte (voir rubrique 4.5).

Le risque d'induction d'une hypoglycémie par les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline peut être potentialisé en cas de prise de RESITUNE (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé. Les patients suivant un régime pauvre en sodium peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques

+ Anticoagulants, médicaments thrombolytiques/autres inhibiteurs de l?agrégation plaquettaire

Les salicylates inhibent la fonction des plaquettes et, par conséquent, intensifient l?effet des anticoagulants. Comme il y a une augmentation du risque de saignement, il faut être prudent en cas de traitement associé. Il est conseillé de surveiller la coagulation.

+ Ciclosporine, tacrolimus

Il est possible que l?administration concomitante d?AINS et de ciclosporine ou de tacrolimus augmente l?effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus.

La fonction rénale doit être surveillée quand des AINS sont associés à l?un des médicaments ci-dessous :

+ Diurétiques et antihypertenseurs

Les AINS peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des diurétiques et des antihypertenseurs. Comme pour les autres AINS, l'administration concomitante d?acide acétylsalicylique avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë.

+ Corticostéroïdes et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L?association d?acide acétylsalicylique et de corticostéroïdes ou d?autres AINS peut provoquer une augmentation du risque d?hémorragie gastro-intestinale.

+ Médicaments augmentant l?excrétion d?acide urique

Les salicylates contrent l?effet du probénécide ; cette association doit donc être évitée.

+ Ibuprofène

Des données expérimentales suggèrent que l?ibuprofène peut inhiber l?effet des faibles doses d?aspirine sur l?agrégation plaquettaire lorsque les médicaments sont administrés simultanément. Cependant, les limites de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données ex vivo au contexte clinique ne permettent pas d'établir de conclusions définitives concernant une utilisation régulière de l'ibuprofène, et un effet cliniquement significatif est considéré comme peu probable en cas d'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

+ Métamizole

Le métamizole peut réduire l?effet de l?acide acétylsalicylique sur l?agrégation plaquettaire lorsqu?il est pris de façon concomitante. Par conséquent, cette association doit être utilisée avec prudence chez les patients prenant de l'aspirine à faible dose pour la cardioprotection.

Interactions pharmacocinétiques

+ Méthotrexate

L?acide acétylsalicylique et les autres AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate. Un traitement combiné entraînera donc une augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate. Cela augmente le risque d?effets indésirables dus au méthotrexate, qui est particulièrement élevé après l?administration de fortes doses (oncologiques). Un traitement combiné comprenant une forte dose de méthotrexate doit donc être évité. Les études portant sur l?administration concomitante d?acide acétylsalicylique et d?une faible dose de méthotrexate montrent que l?acide acétylsalicylique augmente nettement la concentration plasmatique du 7-OH méthotrexate, métabolite potentiellement cytotoxique.

+ Digoxine et lithium

L?acide acétylsalicylique inhibe l?excrétion rénale de la digoxine et du lithium, ce qui aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces agents. Il est recommandé de pratiquer des dosages des concentrations plasmatiques de la digoxine et du lithium au début du traitement par acide acétylsalicylique et au moment de son interruption. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.

+ Acide valproïque

Il a été rapporté que l?acide acétylsalicylique diminue la fixation du valproate à l'albumine sérique, ce qui augmente ses concentrations plasmatiques libres à l'état d'équilibre.

+ Phénytoïne

Le salicylate diminue la liaison de la phénytoïne à l?albumine plasmatique, ce qui peut conduire à une augmentation de la fraction libre de phénytoïne et aboutir à une augmentation de la clairance de la phénytoïne totale. L?interaction entre le déplacement du médicament lié à l?albumine et l?augmentation de la clairance systémique crée une nette diminution des concentrations plasmatiques de phénytoïne totale ; cependant, elle ne semble pas avoir beaucoup d?effet sur les concentrations plasmatiques de phénytoïne non liée, et donc, sur l?effet thérapeutique.

+ Sulfonylurées

On considère que les salicylés ont la capacité de potentialiser l?effet hypoglycémique des sulfonylurées. Un certain nombre de rapports de cas le laissent suggérer. Le mécanisme n?est pas clair mais il est possible qu?il implique une diminution de la liaison des sulfonylurées à la sérum-albumine. Cependant, on a observé une diminution de la concentration sérique totale du glibenclamide et une augmentation de sa clairance orale après son administration concomitante avec de l?acide acétylsalicylique.

+ Acide nicotinique

Dans une étude expérimentale, on a observé une nette augmentation du taux plasmatique d?acide nicotinique après l?administration d?1 g d?acide acétylsalicylique. Ce mécanisme intègre probablement l?inhibition compétitive de la conjugaison de l?acide nicotinique à la glycine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Doses faibles (jusqu'à 100 mg/jour)

Les études cliniques indiquent que l'utilisation de doses allant jusqu'à 100 mg/jour dans une utilisation obstétricale encadrée, nécessitant une surveillance spécialisée, parait sûre.

Doses comprises entre 100 mg et 300 mg/jour

L'expérience clinique est insuffisante concernant l'utilisation de posologies au-delà de 100 mg/jour lors de la grossesse. L?inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des conséquences négatives sur la grossesse. Des données issues d?études épidémiologiques

suggèrent une augmentation des risques d?avortements spontanés après l?utilisation d?un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Chez les animaux, il a été montré que l?administration d?inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines avait provoqué une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le f?tus à une toxicité cardio-pulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire), à un dysfonctionnement rénal qui peut évoluer jusqu?à une insuffisance rénale avec oligo-hydroamnios.

En fin de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le nouveau-né à un allongement éventuel du temps de saignement, à un effet antiagrégant plaquettaire pouvant survenir même à très faibles doses et à une inhibition des contractions utérines entraînant un travail allongé ou retardé.

Les recommandations suivantes s?appliquent donc à cette gamme posologique.

- Les AINS doivent être utilisés pendant les deux premiers trimestres de la grossesse ou pendant le travail uniquement si le bénéfice potentiel pour la patiente l?emporte sur le risque potentiel pour le f?tus.

- L?utilisation d?acide acétylsalicylique à des posologies supérieures à 100 mg/jour est contre-indiquée lors du troisième trimestre de grossesse.

Allaitement

Les salicylates et leurs métabolites sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel. Dans la mesure où, jusqu'à présent, aucun effet négatif sur le nouveau-né n'a été observé en cas d'utilisation occasionnelle, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement après une administration unique. En cas d'utilisation régulière ou de prise de doses élevées, l'allaitement devra être interrompu.

Fertilité

L?utilisation de RESITUNE est susceptible de diminuer la fertilité des femmes et est déconseillée chez celles qui essayent d?être enceintes. Il faut envisager d?arrêter l?administration de RESITUNE chez les femmes qui ont des difficultés à être enceintes ou qui subissent des examens pour infertilité.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée avec RESITUNE.

RESITUNE n?a aucun effet ou qu?un effet négligeable sur l?aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables, comme l?apparition de vertiges, sont possibles après un traitement par RESITUNE. S?ils en souffrent, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont regroupés ci-dessous dans la liste tabulée des réactions indésirables selon la Classe de systèmes d?organes. Dans chaque classe de systèmes d?organes, les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent

(? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe des systèmes d?organes MedDRA	**Fréquence des termes rapportés selon MedDRA**			
	Fréquent	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diathèse hémorragique		Thrombopénie, granulocytose, anémie aplasique	Hématémèse[1], méléna[1], epistaxis [2], saignement gingival[2]
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique [3], hypersensibilité, angio?dème, ?dème allergique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperuricémie
Affections du système nerveux			Hémorragie intracrânienne	Vertiges, maux de tête
Affections de l?oreille et du labyrinthe				Hypoacousie, acouphènes
Affections vasculaires			Vascularite hémorragique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, rhinite	Asthme, bronchospasme	
Affections des organes de reproduction et du sein			Ménorragie	
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie		Hémorragie gastro-intestinale, vomissements, nausées	Perforation d?ulcère gastrique, perforation d?ulcère duodénal
Affections hépatobiliaires				Insuffisance hépatique

Classe des systèmes d?organes MedDRA	Fréquence des termes rapportés selon MedDRA			
	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, purpura, érythème noueux	Syndrome d?hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections du rein et des voies urinaires				Atteinte de la fonction rénale

1. Saignement existant (hématémèse, méléna) ou gastro-intestinal occulte pouvant mener à une anémie par carence en fer (plus fréquente à des doses élevées).
2. Cas de saignement avec temps de saignement allongé tel qu?épistaxis ou saignement gingival. Les symptômes peuvent persister pendant une période de 4 à 8 jours après l?arrêt de la prise d?acide acétylsalicylique. Il existe donc un risque élevé d?hémorragie lors des procédures chirurgicales.
3. Dont choc anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Bien que des variations interindividuelles considérables puissent intervenir, la dose toxique peut être considérée comme proche de 200 mg/kg chez l'adulte et de 100 mg/kg chez l'enfant. La dose létale d'acide acétylsalicylique est de 25 à 30 grammes. Les concentrations plasmatiques de salicylates supérieures à 300 mg/l indiquent une intoxication.

Des concentrations plasmatiques de salicylates supérieures à 500 mg/l chez l'adulte et 300 mg/l chez l'enfant provoquent généralement une toxicité sévère. Un surdosage peut être nocif pour les patients âgés et en particulier pour les petits enfants (un surdosage ou intoxications accidentelles fréquentes peuvent être fatales).

Symptômes d?intoxications modérées

Acouphènes, troubles de l?audition, maux de tête, vertiges, confusion et symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et douleurs abdominales).

Symptômes d?intoxications sévères

Les symptômes sont liés à de graves perturbations de l'équilibre acido-basique. Une hyperventilation apparaît en premier lieu, suivie d'une alcalose respiratoire. Il s'ensuit une acidose respiratoire provoquée par la suppression du centre respiratoire. En outre, une acidose métabolique survient à cause de la présence de salicylates.

Comme les jeunes enfants ne sont le plus souvent pas présentés à un médecin avant d'avoir atteint un stade avancé d'intoxication, ils sont généralement vus au stade d'acidose.

En outre, les symptômes suivants peuvent également être observés : hyperthermie et transpiration, entraînant une déshydratation ; sensation d'agitation, convulsions, hallucinations et hypoglycémie. Une dépression du système nerveux central peut entraîner un coma, un collapsus cardiovasculaire ou un arrêt respiratoire.

Traitement du surdosage

A la suite d?un surdosage, les patients doivent être pris en charge par des traitements symptomatiques et des soins de support. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

En cas d?ingestion d?une dose toxique, une hospitalisation est nécessaire.

Un lavage gastrique sera réalisé au cours de la première heure suivant l'ingestion d'une quantité élevée du médicament. Par la suite, le traitement comportera l'administration de charbon activé (adsorbant) et de sulfate de sodium (laxatif).

Le charbon activé peut être administré en dose unique (50 g pour un adulte, 1 g/kg de poids corporel pour un enfant jusqu'à 12 ans).

L'alcalinisation de l'urine (250 mmol de $NaHCO_3$, pendant 3 heures) sera effectuée tout en vérifiant le pH urinaire.

En cas d'intoxication sévère, l'hémodialyse sera privilégiée.

Les autres mesures thérapeutiques seront symptomatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antithrombotiques : antiagrégants plaquettaires à l'exclusion de l?héparine, code ATC : B01AC06.

Mécanisme d?action

L?acide acétylsalicylique exerce ses effets bénéfiques en cas de maladies cardio- et cérébro-vasculaires en inhibant l?activation plaquettaire.

L?acide acétylsalicylique inhibe l?activation plaquettaire en se liant à la cyclo-oxygénase de manière irréversible et en inhibant la production de thromboxane A2. Cette inhibition continue tout au long de la vie de la plaquette car aucune synthèse supplémentaire de la cyclo-oxygénase n?a lieu. L?activité analgésique et antipyrétique de l?acide acétylsalicylique, ainsi qu?un grand nombre de ses effets problématiques, résultent également de l?inhibition de la cyclo-oxygénase.

Des données expérimentales suggèrent que l?ibuprofène peut inhiber l?effet de faibles doses d?acide acétylsalicylique sur l?agrégation plaquettaire, lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément.

Au cours d'une étude, l'administration d'une dose unique de 400 mg d'ibuprofène dans un délai de 8 heures avant ou de 30 minutes après l'administration d?acide acétylsalicylique à libération immédiate (81 mg) a entraîné une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou sur l'agrégation plaquettaire.

Cependant, les limitations de ces données et les incertitudes concernant l'extrapolation des données ex vivo au contexte clinique ne permettent pas d'établir des conclusions définitives concernant l'utilisation régulière de l'ibuprofène, et aucun effet cliniquement significatif n'est considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle de l'ibuprofène.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Grâce à l?enrobage gastro-résistant de RESITUNE, l?acide acétylsalicylique est libéré par le comprimé seulement quand il se trouve en milieu alcalin dans l?intestin grêle. Comme l?absorption n?a lieu qu?après la vidange gastrique, les concentrations plasmatiques maximales de RESITUNE sont retardées.

Après administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement et complètement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Le principal site d'absorption est le segment proximal de l'intestin grêle. Toutefois une partie importante de la dose est déjà hydrolysée en acide salicylique dans la paroi intestinale au cours du processus d'absorption. Le degré d'hydrolyse dépend de la vitesse d'absorption.

Comme la nourriture retarde la vidange gastrique, la prise des comprimés de RESITUNE en même temps que des aliments provoque un retard des concentrations plasmatiques maximales par rapport à sa prise à jeun.

Distribution

L'acide acétylsalicylique ainsi que son principal métabolite, l'acide salicylique, sont fortement liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, et distribués rapidement dans tous les organes. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est fortement dépendant de la concentration de l'acide salicylique et de l'albumine.

Le volume de distribution de l'acide acétylsalicylique est d'environ 0,16 l/kg de poids corporel. L'acide salicylique diffuse lentement dans le liquide synovial, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Biotransformation

L'acide acétylsalicylique est rapidement métabolisé en acide salicylique, avec une demi-vie de 15 à 30 minutes. L'acide salicylique est ensuite converti en conjugués de glycine et de l'acide glucuronique, et en traces d'acide gentisique.

La cinétique d'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendant, parce que le métabolisme est limité par la capacité des enzymes hépatiques. Ainsi la demi-vie d'élimination est variée, elle est de 2 à 3 heures après administration de doses faibles, de 12 heures après l'administration de doses analgésiques usuelles et de 15 à 30 heures après administration de fortes doses thérapeutiques ou en cas d'intoxication.

Elimination

L?acide salicylique et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études effectuées chez le rat, une f?totoxicité et des effets tératogènes étaient observés en cas d?administration de doses d?acide acétylsalicylique toxiques pour la mère. Des malformations squelettiques ont été observées chez les rats à une dose environ 3 fois plus

importante (en se basant sur une aire de surface corporelle) que les doses maximales recommandées dans les indications cardiovasculaires concernées.

L?acide acétylsalicylique a été largement étudié sur le plan des effets mutagènes et cancérigènes. L?ensemble des résultats des études effectuées chez la souris et le rat ne révèle aucun indice d?une quelconque action mutagène ou cancérigène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, gélatine, oxyde de magnésium lourd.

Enrobage du comprimé :

Copolymère d?acide méthacrylique et d?acrylate d?éthyle de type A, polysorbate 80, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, bicarbonate de sodium, citrate de triéthyle, talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquettes : A conserver dans l?emballage d?origine, à l?abri de l?humidité.

Flacon : Conserver le flacon soigneusement fermé, à l?abri de l?humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 ou 50 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium) contenant une couche de polyéthylène encastrée grâce à un déshydratant.

30, 50, 60, 90 ou 100 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PP) contenant du gel de silice déshydratant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d?élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

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

- 34009 300 139 2 2 : 28 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 300 139 3 9 : 50 comprimés sous plaquettes (aluminium/aluminium).
- 34009 300 139 5 3 : 30 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 300 139 6 0 : 50 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 300 139 7 7 : 60 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 300 139 8 4 : 90 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 300 139 9 1 : 100 comprimés en flacon (PEHD).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.