

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**ENTERIC COATED ASA**

**(Acide acétylsalicylique)**

comprimés/caplets, 325 et 650 mg

**Agent analgésique anti-inflammatoire non stéroïdien  
Inhibiteur d'agrégation plaquettaire**

**PENDOPHARM inc.**  
8085 Esplanade  
Montréal, Canada  
H2P 2R8

**Date de préparation :**  
3 février 2005

N° de contrôle : 096692

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Comprimés ENTERIC COATED ASA

**Analgésique anti-inflammatoire non-stéroïdien, inhibiteur d'agrégation plaquettaire**

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ENTERIC COATED ASA (acide acétylsalicylique) possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Dans les cas des maladies rhumatismales, bien que les effets analgésiques et antipyrétiques soient utiles, la principale raison d'utiliser de l'acide acétylsalicylique (AAS) est de réduire l'intensité du processus inflammatoire. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait être impliquée dans l'action anti-inflammatoire de l'AAS.

L'AAS altère également l'agrégation plaquettaire et la réaction de libération en inhibant la synthèse des prostaglandines. Le thromboxane A<sub>2</sub> est un élément clé de l'agrégation des plaquettes. L'AAS empêche la formation du thromboxane A<sub>2</sub> en acétylant la cyclo-oxygénase des plaquettes. Cette inhibition de la synthèse de prostaglandine est irréversible et affecte la fonction plaquettaire durant toute la vie des plaquettes.

L'enrobage entérique résiste considérablement à la désintégration dans les fluides aqueux dont le pH est inférieur à 3,5 pendant une période d'au moins deux heures et est capable de se désintégrer dans les fluides aqueux ayant un pH d'au moins 5,5 pendant 10 à 30 minutes. Ainsi, l'enrobage entérique inhibe efficacement la libération de l'AAS dans l'estomac tout en permettant au comprimé de se dissoudre dans la partie supérieure de l'intestin grêle pour être absorbé depuis la zone duodénale.

L'expérience clinique a montré que l'acide acétylsalicylique à enrobage entérique diminue ou élimine les troubles gastriques lors d'un traitement avec de fortes doses d'AAS à long terme.

### Informations pharmacocinétiques

Puisque les comprimés d'ENTERIC COATED ASA sont à enrobage entérique, les effets pharmacologiques ne sont pas immédiats. Les pics de concentration sérique du salicylate sont atteints 6 à 8 heures après une administration orale unique. Ceci signifie que les comprimés ENTERIC COATED ASA sont plus utiles pour une administration chronique, comme dans le traitement de l'arthrite, que pour offrir un soulagement rapide de la douleur et de la fièvre.

La demi-vie plasmatique des concentrations de salicylate dépend de la dose administrée; elle est de 3 à 6 heures à faibles doses (325 mg à 1,3 g) et de 15 à 30 heures à fortes doses.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

ENTERIC COATED ASA est indiqué dans tous les cas où l'intolérance gastrique à l'AAS est préoccupante.

ENTERIC COATED ASA est indiqué pour le soulagement des signes et symptômes des affections suivantes :

ostéo-arthrite;

arthrite rhumatoïde;

bursite, spondylarthrite et autres formes de rhumatisme;

troubles musculo-squelettiques;

fièvre rhumatismale (cependant, de la pénicilline et d'autres thérapies adéquates doivent toutefois être administrées en concomitance)

L'AAS est couramment considéré comme la principale thérapie pour la plupart des formes d'arthrite.

Conformément à ses propriétés inhibitrices d'agrégation plaquettaire, ENTERIC COATED ASA est indiqué dans les cas suivants :

- pour réduire le risque de morbidité et de décès chez les patients aux prises avec une angine de poitrine instable et chez ceux ayant subi un infarctus du myocarde dans le passé;
- pour réduire le risque d'accidents ischémiques transitoires (AIT) récurrents et pour la prévention secondaire d'un infarctus cérébral athérombotique.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Sensibilité aux ingrédients; ulcère gastroduodéal actif. Patients qui ont eu une réaction bronchospastique à l'AAS ou aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

## **MISES EN GARDE**

L'AAS est l'une des causes les plus fréquentes d'empoisonnement accidentel chez les jeunes enfants et nourrissons. ENTERIC COATED ASA doit, par conséquent, être conservé hors de la portée des enfants.

## **PRÉCAUTIONS**

Les salicylates doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant d'asthme et d'autres allergies, ayant un antécédent d'ulcérations gastro-intestinales, souffrant de tendances hémorragiques, d'anémie importante ou d'hypoprothrombinémie.

Les salicylates peuvent modifier les résultats des tests de la fonction thyroïdienne. De rares cas d'hépatite aiguë ont été signalés chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique et d'arthrite rhumatoïde juvénile avec les concentrations sériques de salicylate supérieures à 25 mg/100 mL. Les patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement.

La consommation quotidienne et régulière d'alcool pendant le traitement à l'AAS pourrait augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

### **Utilisation pendant la grossesse**

L'AAS ne semble pas avoir d'effets tératogènes. Il a été prouvé que l'AAS retarde la parturition chez les rats. Cet effet a également été décrit lors de l'utilisation d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des prostaglandines.

L'utilisation de fortes doses (3 g par jour) d'AAS pendant la grossesse pourrait prolonger le temps de gestation et de parturition.

À cause de ses effets nocifs possibles sur les nouveau-nés et du risque potentiel de perte accrue du sang maternel, l'AAS doit être évité pendant les trois derniers mois de la grossesse.

### **Utilisation chez les enfants**

Des études récentes ont suggéré que l'utilisation d'acide acétylsalicylique peut causer le développement du syndrome de Reye chez les enfants et les adolescents atteints de maladies fébriles aiguës, en particulier la grippe et la varicelle. Bien qu'aucune relation de cause à effet directe n'ait été établie, il est recommandé d'éviter d'utiliser, si possible, les salicylates chez les enfants et les adolescents atteints de la grippe ou de la varicelle.

### **Interactions médicamenteuses**

La prudence est de mise lors de la prescription d'ENTERIC COATED ASA simultanément avec des anticoagulants, car l'AAS peut réduire la concentration de prothrombine dans le plasma et pourrait potentialiser l'action des anticoagulants.

Les salicylates pourraient potentialiser l'effet des agents hypoglycémisants sulfonurées. Des doses importantes de salicylates pourraient avoir une action hypoglycémique et, par conséquent, affecter les besoins en insuline des diabétiques.

Bien que les salicylates à fortes doses soient des agents uricosuriques, des petites quantités peuvent réduire la clairance de l'acide urique, diminuant ainsi les effets uricosuriques du probénécide, de la sulfinpyrazone et de la phénylbutazone.

L'élimination de sodium produite par la spironolactone peut diminuer en présence des salicylates.

Les salicylates retardent également l'élimination rénale du méthotrexate.

Les salicylates pourraient altérer le métabolisme de l'acide valproïque (AVP) et déplacer l'AVP de ses sites de liaison protéiques, ce qui risque d'intensifier les effets de l'AVP. La prudence est recommandée lorsqu'on administre l'AVP en concomitance avec des salicylates.

## **RÉACTION INDÉSIRABLES**

Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, hémorragies gastro-intestinales et/ou ulcérations.

Auditifs : acouphènes, vertiges, pertes auditives.

Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, purpura, anémie.

Dermatologiques et l'hypersensibilité : urticaire, angio-œdème, prurit, diverses éruptions cutanées, asthme et anaphylaxie.

Divers : hépatotoxicité aiguë réversible, confusion mentale, somnolence, transpiration et soif.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE**

### **Symptômes**

Lors d'un surdosage léger, les symptômes comprennent une respiration rapide et profonde, des nausées, des vomissements (entraînant de l'alcalose), une hyperpnée, des vertiges, des acouphènes, une transpiration, des rougeurs, de la soif et une tachycardie. (Des concentrations élevées d'AAS dans le sang entraînent des troubles acido-basiques comprenant l'alcalose respiratoire et l'acidose métabolique.) Les cas sévères pourraient présenter de la fièvre, des hémorragies, de l'excitation, de la confusion, des convulsions ou le coma et de l'insuffisance respiratoire.

### **Traitement**

Le traitement est essentiellement un traitement symptomatique et de soutien. Administrer de l'eau, l'antidote universel, puis évacuer par lavage gastrique ou par vomissement provoqué. Forcer le patient à boire du liquide (p. ex. : bouillon salé) pour pallier la perte de sodium. Si le patient est incapable de retenir le liquide oralement, l'alcalose peut être traitée avec une solution saline hypertonique administrée par voie intraveineuse. Si le patient présente une acidose salicylique, il est préférable d'administrer du bicarbonate de sodium par voie intraveineuse, car ce dernier augmente l'excrétion rénale des salicylates. La vitamine K est indiquée s'il existe une preuve d'hémorragie. L'hémodialyse a été utilisée avec succès.

Une dépression respiratoire pourrait nécessiter une ventilation artificielle à l'aide d'oxygène. Il est préférable de traiter les convulsions par l'administration de succinylcholine et par une ventilation

artificielle à l'aide d'oxygène. Les agents dépresseurs du système nerveux central ne doivent pas être utilisés.

L'hyperthermie et la déshydratation constituent des menaces immédiates à la vie et le traitement initial doit viser leur correction ainsi que le maintien d'une fonction rénale adéquate. Un refroidissement externe avec de l'eau ou de l'alcool doit être rapidement fourni à tout enfant ayant une température rectale supérieure à 40 °C.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Posologie pour adultes : Une dose unique ne doit pas dépasser 650 mg, à répéter toutes les 4 à 6 heures; la dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 4 000 mg d'AAS, sauf sur indication contraire d'un médecin, c.-à-d. 12 comprimés de 325 mg ou 6 comprimés de 650 mg.

Si l'affection sous-jacente nécessite l'utilisation continue d'ENTERIC COATED ASA pendant plus de 5 jours, un médecin doit être consulté.

Enfants : uniquement selon la prescription du médecin.

### **Analgésique; antipyrétique**

Les patients doivent être prévenus de ne pas dépasser 4,0 g par jour. Les doses uniques doivent être administrées toutes les 4 heures au maximum.

### **Anti-inflammatoire**

Étant donné que la suppression de l'inflammation augmente avec la dose de salicylate, même au-delà du point de toxicité, le but du traitement est d'utiliser la plus forte dose possible ayant la plus faible toxicité possible. La plupart des patients toléreront des concentrations de salicylate dans le sang de l'ordre de 20 à 25 mg pour cent. La raison la plus courante de l'échec d'une réponse au traitement à l'AAS est l'administration de doses inadéquates.

La méthode couramment acceptée pour atteindre des concentrations de salicylate anti-inflammatoire dans le sang de 20 à 25 mg pour cent consiste à titrer la dose en commençant par 2,6 à 3,9 g par jour, selon la taille, l'âge et le sexe du patient. Si nécessaire, la dose est ensuite ajustée graduellement par incréments quotidiens de 0,65 g. Dans l'idéal, le traitement au salicylate doit être surveillé par des dosages périodiques des concentrations de salicylate dans le sang. Si ceci n'est pas pratique, l'apparition de symptômes auditifs sous la forme d'acouphène ou de surdité est perçue comme un signe indiquant la dose maximale tolérée de salicylate.

Chez l'adulte, la dose moyenne à laquelle l'acouphène se développe est de 4,5 g par jour, mais cette plage s'étend de 2,6 à 6,0 g par jour.

L'administration intermittente est inefficace. Les patients doivent être avisés de ne pas varier la dose d'un jour à l'autre selon le niveau de la douleur, car elle fluctue souvent indépendamment de

l'intensité de l'inflammation. Un schéma continu de 0,65 g quatre fois par jour est considéré comme le traitement minimum pour adulte. ENTERIC COATED ASA doit être administré quatre fois par jour. Pour ressentir les effets du médicament la nuit et au petit matin, la dernière dose doit être administrée à l'heure du coucher.

Une fois la dose de maintien établie, ENTERIC COATED ASA 15 Maximum Strength peut être utile pour encourager l'observance du patient.

Il existe une relation inverse entre les concentrations de salicylate dans le sang auxquelles les symptômes auditifs apparaissent et l'âge du patient. Chez le jeune adulte, elle est généralement de l'ordre de 20 à 30 mg pour cent. Chez l'enfant, toutefois, la concentration pourrait être plus élevée, ou l'effet apparemment absent. Étant donné que la toxicité du salicylate peut apparaître sans avertissement chez l'enfant, la pratique courante consiste à donner de l'AAS à raison d'une dose quotidienne de 50 à 80 mg par kilogramme de poids corporel et d'effectuer un suivi des concentrations de salicylate dans le sang en visant une concentration d'environ 30 mg pour cent.

### **Fièvre rhumatismale**

Une dose totale quotidienne de 80 mg par kilogramme de poids corporel administrée en doses fractionnées pour soulager la douleur, l'enflure et la fièvre.

### **Inhibiteur d'agrégation plaquettaire**

Les patients aux prises avec une angine de poitrine instable ou ayant subi un infarctus du myocarde dans le passé : 325 mg par jour ou tous les deux jours, selon les besoins individuels du patient, tel que prescrit par son médecin. Le traitement doit se poursuivre indéfiniment.

Pour les patients souffrant d'accidents ischémiques transitoires (AIT) récurrents et pour la prévention secondaire d'un infarctus cérébral athérombotique : 325 mg par jour ou tous les deux jours, selon les besoins individuels du patient, tel que prescrit par son médecin. Le traitement doit se poursuivre indéfiniment.

## INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

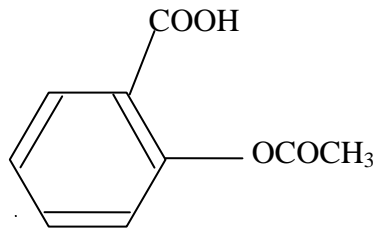
Substance médicamenteuse

Nom commerciale : ENTERIC COATED ASA

Nom usuel/commun : acide acétylsalicylique (AAS)

Nom chimique : acétate d'acide salicylique

Formule développée de l'acide acétylsalicylique :



Formule moléculaire : C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire : 180,16



## **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Les comprimés ENTERIC COATED ASA super extra fort 650 mg (No. 470X) à enrobage entérique contiennent 650 mg d'acide acétylsalicylique. Comprimés pelliculés oranges en forme d'ovale portant l'inscription ENTERIC COATED ASA 650 mg en noire sur une face. Disponible dans des flacons de 100 (flacons à l'épreuve des enfants).

Les caplets ENTERIC COATED ASA super extra fort 650 mg (No. 480X) à enrobage entérique contiennent 650 mg d'acide acétylsalicylique. Caplets pelliculés oranges en forme de capsule portant l'inscription ENTERIC COATED ASA 650 mg en noire sur une face. Disponible dans des flacons de 100 (flacons à l'épreuve des enfants).

Les comprimés ENTERIC COATED ASA force régulière 325 mg (No. 438) à enrobage entérique contiennent 325 mg d'acide acétylsalicylique. Comprimés pelliculés bruns ronds portant l'inscription ENTERIC COATED ASA 325 mg en noire sur une face. Disponible dans des flacons de 100 et 200 (flacon à l'épreuve des enfants).

Les caplets ENTERIC COATED ASA force régulière 325 mg (No. 478) à enrobage entérique contiennent 325 mg d'acide acétylsalicylique. Caplets pelliculés jaunes en forme de capsule portant l'inscription ENTERIC COATED ASA 325 mg en noire sur une face. Disponible dans des flacons de 100 et 200 (flacons à l'épreuve des enfants).

La liste suivante comprend les ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba, gomme guar, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laurilsulfate de sodium, phtalate d'acétate de cellulose, phtalate de diéthyle, phtalate de polyacétate de vinyle, sucrose et colorants (dioxyde de titane, laque d'aluminium jaune orangé, oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge).

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

## **INFORMATIONS POUR LE PATIENT**

### **ENTERIC COATED ASA**

**Comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée USP**

#### **DESCRIPTION**

##### **QUE CONTIENT ENTERIC COATED ASA**

Les comprimés et les caplets enrobés ENTERIC COATED ASA contiennent de l'acide acétylsalicylique, également appelé AAS.

##### **QUELLE EST L'ACTION D'ENTERIC COATED ASA**

Les comprimés et les caplets ENTERIC COATED ASA ont les caractéristiques suivantes :

###### **Action**

Les comprimés et les caplets enrobés ENTERIC COATED ASA contiennent de l'AAS. La pratique clinique a établi l'aptitude de l'AAS dans le soulagement des douleurs associées aux conditions telles que les douleurs corporelles mineures, les douleurs musculaires et articulaires et les maux de dos.

L'enrobage entérique spécial aide à prévenir les maux d'estomac.

L'enrobage entérique spécial d'ENTERIC COATED ASA permet au comprimé ou au caplet de passer, non dissout, à travers le milieu acide de l'estomac et d'entrer dans la partie supérieure de l'intestin grêle, un milieu moins acide. C'est alors que le comprimé ou le caplet est dissout; il est par conséquent moins susceptible de causer une irritation gastrique qui est souvent associée à l'AAS normal ou tamponné.

###### **Début d'action**

Étant donné que les comprimés et les caplets enrobés ENTERIC COATED ASA sont spécialement enrobés pour réduire le risque des maux d'estomac, l'AAS n'est pas absorbé par l'estomac et le délai d'action sera légèrement retardé.

##### **QUAND PRENDRE ENTERIC COATED ASA**

ENTERIC COATED ASA est indiqué pour le soulagement des maux et des douleurs bénignes, notamment les douleurs inflammatoires associées à l'arthrite et aux rhumatismes. ENTERIC COATED ASA peut être utilisé pour soulager les maux de dos, la bursite, les douleurs du genou,

les douleurs musculaires ou articulaires, les douleurs lombaires et l'épicondylite latérale du coude. Il est également utile pour soulager les douleurs et les maux associés au rhume.

## **COMMENT PRENDRE ENTERIC COATED ASA**

### **ADULTES**

Les comprimés et les caplets doivent être avalés en entiers et accompagnés d'un grand verre d'eau (250 mL); ils ne doivent pas être écrasés ni brisés. Il est dangereux de dépasser la dose maximale recommandée (650 mg par dose unique ou 4 g par jour), à moins d'avis contraire du médecin. Consultez votre médecin si votre état ne s'améliore pas après 5 jours d'utilisation continue du médicament.

### **PRÉCAUTIONS**

Si vous prenez d'autres médicaments, lisez attentivement leurs étiquettes pour s'assurer qu'ils ne contiennent pas également de l'acide acétylsalicylique, ce qui pourrait entraîner un surdosage. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez une intervention chirurgicale programmée, y compris une chirurgie dentaire, dans les 5 à 7 jours suivant la prise d'AAS ou de caplets ou de comprimés enrobés ENTERIC COATED ASA, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Consultez votre médecin avant de prendre ce médicament pendant les trois derniers mois de la grossesse ou pendant l'allaitement.

**NE PAS ADMINISTRER ENTERIC COATED ASA** aux enfants ou adolescents qui présentent les symptômes de la varicelle ou de la grippe avant d'avoir consulté un médecin ou un pharmacien au sujet du syndrome de Reye, une maladie rare et grave.

Chaque flacon contient suffisamment de médicament pouvant nuire gravement à la santé d'un enfant.

Conservez ce médicament hors de la portée des enfants.

## **QUAND CONSULTER VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT DE PRENDRE ENTERIC COATED ASA**

Un médecin ou pharmacien doit être consulté avant de prendre ce médicament dans les cas suivants :

- allergie aux salicylates ou asthme;
- grossesse ou allaitement;
- problèmes gastriques, ulcère gastroduodéal, maladie hépatique sévère ou goutte;

- antécédent d'anomalie de la coagulation sanguine ou lors de la prise de médicaments anticoagulants;
- l'AAS n'est pas recommandé pendant les 5 à 7 jours avant une intervention chirurgicale ou en cas d'anémie sévère;
- prise d'autres médicaments contenant du salicylate ou de l'acétaminophène, de médicaments anti-inflammatoires, anticonvulsivants, antidiabétiques ou médicaments contre la goutte.

### ***LES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES***

ENTERIC COATED ASA peut parfois produire des effets indésirables. Un médecin doit être contacté si l'une des réactions suivantes se développe au cours du traitement :

- saignements ou irritation de l'estomac (nausées, vomissements, douleurs);
- perte de l'acuité auditive, y compris des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles;
- éruption cutanée, urticaire, démangeaison
- difficultés respiratoires.

### **QUE FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE?**

EN CAS DE SURDOSAGE ACCIDENTEL OU SOUPÇONNÉ, CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MEDECIN, UN CENTRE ANTIPOISON OU LE SERVICE D'URGENCE D'UN HOPITAL, MÊME S'IL N'Y A AUCUN SYMPTÔME.

Les signes et les symptômes d'un surdosage apparaissent généralement quelques heures après l'ingestion. Ils peuvent inclure des maux d'estomac, des convulsions (crises), une perte de l'acuité auditive, une confusion mentale, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la somnolence ou une fatigue sévère, de l'excitation ou une nervosité sévère et une respiration anormalement rapide ou profonde, des hallucinations ou des changements de comportement (en particulier chez les enfants).

### **DESCRIPTION**

Les comprimés ou les caplets à enrobage entérique portent le nom du produit et la puissance en mg, qui sont imprimés en noir.

REGULAR STRENGTH ENTERIC COATED ASA	SUPER EXTRA STRENGTH ENTERIC COATED ASA
comprimés ou caplets de 325 mg	comprimés ou caplets de 650 mg
<i>Dose habituelle</i> 1 - 2 comprimés ou caplets toutes les quatre heures	<i>Dose habituelle</i> 1 comprimé ou caplet toutes les quatre heures
<i>Dose quotidienne maximale</i>	<i>Dose quotidienne maximale</i>

(4000 mg par jour) 12 comprimés ou caplets	(4000 mg par jour) 6 comprimés ou caplets
Pour le traitement à l'AAS à faible dose. Pour soulager les maux et les douleurs modérés dus aux douleurs musculaires ou articulaires.	Pour soulager les douleurs articulaires modérées causées par l'arthrite et les blessures sportives.

La monographie du produit est fournie sur demande aux professionnels de la santé.

## INFORMATIONS POUR LE PATIENT

### ENTERIC COATED ASA

**Comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée 325 mg USP**

**POUR UN TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LONGUE DURÉE À L'AAS**

Cette brochure vous offre des informations importantes sur les comprimés d'ENTERIC COATED ASA enrobés et sur leurs utilisations dans le traitement préventif de longue durée à l'AAS. Veuillez lire ce dépliant attentivement avant d'utiliser ce médicament.-

#### POURQUOI MON MÉDECIN M'A-T-IL RECOMMANDÉ ENTERIC COATED ASA

- Contrairement aux schémas posologiques pour les affections telle que l'arthrite, votre médecin recommande un schéma posologique d'AAS à plus faible dose avec ENTERIC COATED ASA pour un traitement préventif à long terme pour adulte sous surveillance médicale. Suivez les consignes de votre médecin concernant l'administration de ce médicament. Contactez votre médecin si vous avez des questions au sujet de votre traitement ou votre état de santé.
- Les comprimés enrobés d'ENTERIC COATED ASA possèdent une formulation d'AAS (acide acétylsalicylique) spéciale recommandée par votre médecin pour votre condition.

#### COMMENT L'ENROBAGE SPÉCIAL DES COMPRIMÉS D'ENTERIC COATED ASA AGIT-IL

- L'enrobage entérique spécial d'ENTERIC COATED ASA permet au comprimé ou au caplet de passer, non dissout, à travers le milieu acide de l'estomac et d'entrer dans la partie supérieure de l'intestin grêle, un milieu moins acide. C'est alors que le comprimé ou le caplet est dissout; il est par conséquent moins susceptible de causer une irritation gastrique qui est souvent associée à l'AAS normal ou tamponné.

#### COMMENT DOIS-JE PRENDRE CE MÉDICAMENT

Il est très important que vous preniez ce médicament tel que prescrit par votre médecin. Ne prenez pas ce médicament tant que vous n'avez pas consulté votre médecin.

**Posologie pour adultes :** 1 comprimé (325 mg) par jour ou tous les deux jours, en fonction des besoins de chaque patient selon les directives du médecin. Le traitement doit se poursuivre indéfiniment sous la supervision du médecin. Les comprimés et les caplets doivent être avalés entiers et accompagnés d'un grand verre d'eau (250 mL); ils ne doivent pas être écrasés ni brisés.

Suivez les consignes de votre médecin sur les changements de mode de vie, notamment les diètes et l'exercice physique.

Il est dangereux de dépasser la dose maximale recommandée, à moins d'avis contraire du médecin.

### **EXISTE-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES ASSOCIÉS À CE MÉDICAMENT**

Comme c'est le cas pour tout médicament, l'AAS peut à l'occasion provoquer certains effets indésirables. Un médecin doit être contacté si l'une des réactions suivantes se développe au cours du traitement :

- saignements ou irritation de l'estomac (nausées, vomissements, douleurs);
- perte de l'acuité auditive, y compris des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles;
- éruption cutanée, urticaire, démangeaison ;
- difficultés respiratoires.

### **QUE DOIS-JE SAVOIR DE PLUS AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT**

Votre médecin aura pris en compte l'affection dont vous souffrez spécifiquement avant de recommander un schéma de traitement préventif d'ENTERIC COATED ASA. Par conséquent, il est important d'informer votre médecin de tous les détails relatifs à votre santé, votre mode de vie et vos médicaments.

Dans le cas où vous auriez oublié de fournir certains des renseignements suivants à votre médecin, appelez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament :

- allergie aux salicylates ou asthme;
- grossesse ou allaitement;
- problèmes gastriques, ulcère gastroduodéal, maladie hépatique sévère ou goutte;
- antécédent d'anomalie de la coagulation sanguine ou lors de la prise de médicaments anticoagulants;
- l'AAS n'est pas recommandé pendant les 5 à 7 jours avant une intervention chirurgicale ou en cas d'anémie sévère;
- prise d'autres médicaments contenant du salicylate ou de l'acétaminophène, de médicaments anti-inflammatoires, anticonvulsivants, antidiabétiques ou médicaments contre la goutte.

### **QUE FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE**

En cas de surdosage accidentel ou soupçonné, contactez immédiatement votre médecin, un centre antipoison ou le service d'urgence d'un hôpital, même s'il n'y a aucun symptôme.

Les signes et symptômes d'un surdosage apparaissent généralement quelques heures après l'ingestion. Ils peuvent inclure des maux d'estomac, des convulsions (crises), une perte de l'acuité auditive, une confusion mentale, des tintements ou des bourdonnements dans les oreilles, de la somnolence ou une fatigue sévère, de l'excitation ou une nervosité sévère et une respiration

anormalement rapide ou profonde, des hallucinations ou des changements de comportement (en particulier chez les enfants).

## **PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

Si vous prenez d'autres médicaments, lisez attentivement leurs étiquettes pour s'assurer qu'ils ne contiennent pas également de l'acide acétylsalicylique, ce qui pourrait entraîner un surdosage. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous envisagez une chirurgie, y compris une chirurgie dentaire, dans les 5 à 7 jours suivant la prise d'AAS ou de caplets ou de comprimés enrobés d'ENTERIC COATED ASA, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Consultez votre médecin avant de prendre ce médicament pendant les trois derniers mois de la grossesse ou pendant l'allaitement.

La consommation quotidienne et régulière d'alcool lorsque vous êtes sous traitement à base d'AAS pourrait augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

NE PAS ADMINISTRER ENTERIC COATED ASA aux enfants ou adolescents qui présentent les symptômes de la varicelle ou de la grippe avant d'avoir consulté un médecin ou un pharmacien à propos du syndrome de Reye, une maladie rare et grave.

- **MISE EN GARDE : chaque flacon contient suffisamment de médicament pouvant nuire gravement à la santé d'un enfant. Conservez ce médicament hors de la portée des enfants.**

ENTERIC COATED ASA est disponible sous forme de comprimé ou de caplet.

Ingrédient médicinal : acide acétylsalicylique 325 mg.

La monographie du produit est fournie sur demande aux professionnels de la santé.



## PHARMACOLOGIE

L'absorption des salicylates s'effectue principalement par diffusion passive des molécules de médicament non dissociées à travers les membranes gastro-intestinales (Schanker et al, 1958). L'AAS est rapidement hydrolysé en acide salicylique. Le salicylate est largement distribué dans tout le corps; les concentrations les plus élevées sont trouvées dans les reins, le cortex, le foie, le cœur et les poumons. Les concentrations dans le cerveau sont relativement faibles (Davidson et al, 1961). Le métabolisme du salicylate varie selon les différentes espèces. La conjugaison est relativement lente chez l'homme; toutefois, elle apparaît probablement au niveau de plusieurs tissus. Les principaux produits du métabolisme chez l'homme sont les conjugués avec la glycine (acide salicylurique), l'éther ou le glucuronide phénolique (glucuronide phénolique salicylique) et l'ester ou le glucuronide d'acyle (acylglucuronide salicylique).

Une petite fraction est oxydée en acide gentisique et autres acides hydroxybenzoïques. L'élimination des salicylates se fait presque entièrement par les reins. Aucun composé salicylique ne peut être trouvé dans l'urine ou le sang environ 48 heures après l'administration de la dernière dose (Milne, 1963), le taux d'élimination du salicylate libre est fortement variable et dépend du pH urinaire; la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire proximale et le débit urinaire ont également une influence. L'alcalinité urinaire augmente l'élimination des salicylates; des changements mineurs de pH dans l'urine alcaline peuvent avoir un effet considérable, mais les changements de pH dans la plage acide ont peu d'effet sur le taux d'élimination. L'élimination des conjugués de salicylate est plus affectée par les changements dans la filtration glomérulaire ou la sécrétion tubulaire proximale que par les changements dans le débit urinaire ou du pH urinaire. Toutefois, le pH urinaire affecte bien la proportion éliminée comme métabolites. Des études utilisant du salicylate marqué au C<sup>14</sup> (Milne, 1963) ont montré qu'en moyenne 61 % du salicylate libre se retrouve dans l'urine humaine, jusqu'à 85 % dans l'urine alcaline, tandis que dans l'urine acide, le salicylate libre pourrait ne représenter que 10 % de la dose ingérée.

Ainsi, les quantités de produits métaboliques trouvées dans l'urine représentent une large plage : acide salicylurique, 0 à 60 % de la dose ingérée (moyenne 8 %); glucuronide phénolique salicylique, 12 à 30 % (moyenne 22 %); acylglucuronide salicylique, 0 à 10 % (moyenne 5 %); et de l'acide gentisique d'environ 1 %. L'effet uricosurique du salicylate a été confirmé à plusieurs reprises. Toutefois, à faible dose de salicylate (moins de 2 g par jour), il existe un inversement paradoxal de cet effet et l'urate est retenu (Yu & Gutman, 1959). Des doses élevées, de 5 à 8 g par jour, sont requises pour une uricosurie consistante. Les salicylates exercent un effet inhibiteur sur au moins trois groupes vitaux d'enzymes cellulaires, celles concernées par la phosphorylation oxydative, les transaminases et les déshydrogénases (Smith, 1963). Des études in vitro et in vivo ont montré que les salicylates réduisent la biosynthèse des sulfates mucopolysaccharides au niveau des tissus connectifs représentatifs, du cartilage, des valves du cœur et de la cornée (Whitehouse, 1963).

Les salicylates peuvent abaisser la glycémie chez les patients atteints de diabète non insulino-dépendant et du diabète juvénile, la glycémie à jeun étant plus affectée que la glycémie postprandiale (Stowers, 1963).

Aux concentrations cliniquement rencontrées, 50 à 90 % du salicylate est lié aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine. L'hypoalbuminémie, susceptible d'apparaître en cas

d'arthrite rhumatoïde, est associée à une concentration proportionnellement plus élevée du salicylate libre dans le plasma. Le salicylate stimule directement et indirectement la respiration. Les doses thérapeutiques entières de salicylates augmentent la consommation d'oxygène ainsi que la production du dioxyde de carbone chez les animaux de laboratoire et chez l'homme. Les effets établis de l'AAS comprennent la suppression de la production d'anticorps, l'interférence avec l'agrégation d'anticorps-antigènes, l'inhibition de la sécrétion *in vitro* de l'histamine induite par des antigènes et la stabilisation de la perméabilité capillaire en cas d'agressions immunologiques ou non immunologiques.

L'AAS inhibe l'agrégation plaquettaire en acétylant irréversiblement la cyclo-oxygénase des plaquettes, empêchant ainsi le déclenchement de la production de thromboxane A<sub>2</sub>. L'inhibition maximale de la production de thromboxane A<sub>2</sub> et de l'agrégation plaquettaire peut être obtenue avec des doses d'AAS de 300 mg (Jakubowski, 1985). Les formulations d'AAS à enrobage entérique sont également efficaces à des doses de 325 mg (Ceriatti, 1987). Le rétablissement de l'activité des cyclo-oxygénases des plaquettes après une dose unique d'AAS à enrobage entérique est retardée de 48 à 72 heures (Jakubowski, 1985). Il a également été prouvé que la suppression de la production de thromboxane A<sub>2</sub> persiste pendant au moins 48 heures après l'administration de sept doses d'AAS à enrobage entérique de 325 mg tous les deux jours (Stampfer, 1986). On suppose que l'agrégation plaquettaire est un élément important en cas de coronaropathie instable. Plusieurs essais cliniques ont montré que l'AAS administré par doses de 325-1 500 mg/jour réduit l'incidence d'infarctus du myocarde et de décès chez les patients souffrant d'angine de poitrine instable (Cairns, 1985; Lewis, 1983) ou ayant souffert d'un infarctus du myocarde dans le passé (Bredin, 1980; Elwood, 1974).

## TOXICOLOGIE

### TOXICITÉ AIGUË

Sur la base de ses propres études et de l'analyse du travail d'autres chercheurs, Boyd a conclu que la dose létale DL<sub>50</sub> orale aiguë de l'AAS chez toutes les espèces étudiées, incluant l'homme, est de l'ordre de 1 à 2 g/kg.

DL<sub>50</sub>

(Abdernalden, 1935 – Khera, K.S. 1976 – Boyd, E.M. 1959 – Brossi, A. et al, 1965)

ESPÈCES	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	Orale	700-1100
Rats	Orale	800-2000
Lapins	Orale	1000-1800
Chiens	Intraveineuse	681
Souris	Intrapéritonéale	420

Les symptômes produits chez les rats par des doses de cet ordre incluent les suivants : l'inactivité, le manque de vigilance ou de curiosité, la contraction cataleptique, l'anorexie, la diarrhée, le saignement de nez, l'hyperréflexie et les contractions convulsives. Les décès survenus un jour après ont été dus à des convulsions tonico-cloniques et à une insuffisance respiratoire.

Les changements respiratoires induits par les salicylates ont été en partie dus à leur influence métabolique sur l'absorption d'oxygène et la production de CO<sub>2</sub>, et ont été également provoqués par leurs effets sur le système nerveux central. L'insuffisance respiratoire pourrait être une cause de décès chez les rats, comme chez l'homme.

Les décès au cours des deuxième et troisième jours ont été causés par un choc cardiovasculaire. L'autopsie a révélé des gastro-entérites, des hépatites, des néphrites, des œdèmes pulmonaires et des modifications de moindre importance au niveau de nombreux tissus. Les symptômes toxiques chez les autres espèces sont similaires.

La dose létale la plus faible (DLF) d'AAS rapportée dans la littérature est de 104 mg/kg chez un enfant.

## **TOXICITÉ CHRONIQUE**

Des doses d'AAS de 130, 625 ou 1 270 mg/kg/jour (2 à 20 fois la dose maximale clinique tolérée de 4 g par jour) ont été administrées dans l'alimentation des souris pendant de longues périodes. Toutes les doses ont eu des effets néfastes sur la durée de survie moyenne, le nombre de souriceaux et le nombre de petits ayant survécus jusqu'au sevrage, avec la plus forte dose montrant les effets les plus puissants (Wright, H.N., 1967).

Des études ont démontré un retard de croissance chez les jeunes rats après l'administration orale chronique de salicylate de sodium ou d'acétylsalicylate de sodium (Limbeck, G.A. et al, 1966) ainsi que des effets néphrotoxiques chez les rats adultes après l'administration intrapéritonéale de 400 mg/kg ou plus de salicylate de sodium (Robinson, M.J. et al, 1967).

Plusieurs chercheurs ont étudié l'effet nocif de l'AAS sur la muqueuse gastrique, mais le mécanisme d'action reste inconnu.

## REFERENCES

Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - 1: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.

Breiddin, K., et al: The German-Austrian Aspirin Trial: A Comparison of Acetylsalicylic Acid, Placebo, and Phenprocoumarin in Secondary Prevention of Myocardial Infarction, *Circulation* 62 (6, Part II): V63-V72, Dec. 1980.

Cairns, J.A., et al: Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina, *N Engl J Med*: 313 (22): 1369-1375, 1985.

Cerletti, C., et al: Pharmacokinetics of enteric-coated aspirin and inhibition of platelet - thromboxane A<sub>2</sub> and vascular prostacyclin generation in humans, *Clin. Pharmacol. Ther.* 42:175-80,1987.

Elwood, P.C., Sweetnam, P.M.: Aspirin and Secondary Mortality after Myocardial Infarction, *Lancet*, Dec. 22-29, 1313-1315, 1974.

Fallen, E.L., et al: Report of the Canadian Cardiovascular Society's Consensus Conference on the Management of the Postmyocardial Infarction Patient. *Can. Med. Assoc. J.*: 144: 1015-1025, 1991.

Jakubowski J.A., Stampfer M.J., Vaillancourt R., and Deykin D. Cumulative antiplatelet effect of low-dose enteric coated aspirin. *Br. J. Haematology* 1985; 60:635-642.

Lewis, H.D., et al: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina, *N Engl J Med* 309: 396-403, 1983.

Stampfer M, Jakubowski J, Deykin D, et al. Effect of Alternate-Day Regular and Enteric-Coated Aspirin on Platelet Aggregation, Bleeding Time, and Thromboxane A<sub>2</sub> Levels in Bleeding-Time Blood. *Am J Medicine*, 1986; 81:400-404.