

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

pms-ASA

(Comprimés croquables d'acide acétylsalicylique, USP)

81 mg

Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose

(Comprimés d'acide acétylsalicylique à action retardée, USP)

81 mg

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Pharmascience inc.
6111 Ave. Royalmount, Suite 100
Montréal (Québec)
H4P 2T4

Date de préparation
18 juillet 2006
Date de Révision :
30 juillet 2009

No de contrôle : 131594

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

pms-ASA

(Comprimés croquables d'acide acétylsalicylique, USP)

81 mg

Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose

(Comprimés d'acide acétylsalicylique à action retardée, USP)

81 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'AAS nuit à la formation des prostaglandines dans divers organes et tissus par acétylation de l'enzyme cyclo-oxygénase. Les prostaglandines en elles-mêmes constituent des irritants puissants qui provoquent des maux de tête et de la douleur lorsque injectées chez l'humain. Elles servent aussi à sensibiliser les récepteurs de la douleur à d'autres substances nocives telles que l'histamine et la bradykinine. En empêchant la synthèse et la libération de prostaglandines lors d'une réaction inflammatoire, l'AAS peut bloquer la sensibilisation des récepteurs de la douleur.

L'activité antipyrétique de l'AAS provient de sa capacité d'interférer dans la production de prostaglandine E₁ dans le cerveau. La prostaglandine E₁ est l'un des agents pyrétiqes les plus puissants que l'on connaisse.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par L'AAS provient de sa capacité d'interférer dans la production du thromboxane A₂ à l'intérieur de la plaquette. C'est le thromboxane A₂ qui est en grande partie responsable des propriétés agrégeantes des plaquettes.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'acide acétylsalicylique (AAS), selon ses propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire, est indiqué dans les cas suivants :

- Réduction du risque de morbidité et de décès chez les patients aux prises avec une angine instable ou ayant subi un infarctus du myocarde;
- Réduction des incidences d'accident ischémique transitoire (AIT) et comme moyen de prévention secondaire à un infarctus cérébral athérotrombique.

De plus, selon ses propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire, pms-ASA 81 mg et Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose sont indiqués dans les situations suivantes :

- Pour réduire le risque de morbidité vasculaire chez les patients souffrant présumément d'un infarctus aigu du myocarde;
- Pour réduire les incidences d'un premier infarctus du myocarde non mortel chez des patients présumément à haut risque d'une telle affection selon leur médecin. Nous n'avons aucune preuve d'une réduction de risque d'une première incidence mortelle d'un infarctus du myocarde. L'AAS ne réduit pas le risque de mortalité cardiovasculaire ou de premières crises, d'ordre mortel ou non. La diminution du risque d'un premier infarctus du myocarde non mortel doit être déterminé en fonction d'une augmentation plus petite mais plus significative du risque d'une crise hémorragique de même qu'un saignement gastro-intestinal.

CONTRE-INDICATIONS

L'usage de pms-ASA 81 mg et de Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose 81 mg est contre-indiqué chez les patients:

- hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation ou à tout élément entrant dans la composition de son emballage. Se référer aux sections intitulées

COMPOSITION et DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES dans cette monographie de produit pour connaître la liste complète des ingrédients.

- dont les antécédents comportent des épisodes d'asthme induit par l'administration de salicylates ou de substances aux effets similaires, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens
- qui prennent également du méthotrexate à des doses de 15 mg ou plus /semaine
- durant les trois derniers mois de la grossesse
- souffrant de toute forme de diathèse hémorragique
- actuellement affligés d'un ulcère gastroduodéal

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

L'AAS est l'une des causes les plus fréquentes d'intoxication accidentelle chez les enfants et les nourrissons. C'est pourquoi l'on recommande de garder les comprimés hors de la portée des enfants.

On administrera les salicylates avec précaution aux patients :

- hypersensibles aux anti-inflammatoires, aux médicaments antirhumatismaux ou à d'autres substances allergènes;
- aux prises avec une détérioration des fonctions rénale ou hépatique;
- dont les antécédents font état d'ulcérations ou de saignements gastro-intestinaux chroniques ou récurrents;
- dont les antécédents comportent des tendances aux saignements, de l'anémie substantielle et/ou de l'hypothrombinémie.

Hypersensibilité

L'acide acétylsalicylique (AAS) peut stimuler les bronchospasmes et provoquer des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs prédisposant une hypersensibilité incluent la manifestation actuelle d'asthme, le rhume des foins, des polypes nasaux ou une maladie respiratoire chronique. Ceci s'applique également aux patients chez qui surviennent des réactions allergiques (par ex. réactions cutanées, prurit, urticaire) à d'autres substances.

Facteur hématologique

De par son effet sur l'agrégation plaquettaire, on peut associer la prise d'AAS au risque accru de saignements. Prudence sera de mise lors de l'administration concomitante de salicylates et d'anticoagulants, puisque les salicylates ont tendance à diminuer la concentration de prothrombine plasmatique.

Considérations périopératoires

De par son effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, on peut associer la prise d'AAS à une tendance accrue aux saignements pendant et après une intervention chirurgicale (incluant les chirurgies mineures telles que l'extraction de dents).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Lors de nombreuses études épidémiologiques, on a associé la prise de salicylates durant les trois premiers mois de la grossesse au risque accru d'engendrer des malformations congénitales (fente palatine, malformations cardiaques). Suivant un dosage thérapeutique normal, ce risque serait à la baisse : une étude prospective menée sur un échantillon de près de 32 000 paires mère-enfant n'a pu conclure au risque accru de malformations congénitales.

Durant la grossesse, on recommande de prendre des salicylates qu'après avoir très sérieusement mené une analyse bénéfices/risques.

Durant les derniers trois mois de la grossesse, on a remarqué que l'administration de fortes doses (>300mg/jour) de salicylates pouvait entraîner une prolongation de la grossesse, une obstruction prématurée du conduit artériel et un ralentissement des contractions utérines. On a d'ailleurs observé une prédisposition accrue aux troubles hémorragiques à la fois chez la mère et le nourrisson.

L'administration de doses élevées d'AAS (> 300 mg/j) peu avant la naissance du bébé, pourrait causer des hémorragies intracrâniennes et ce, particulièrement chez les prématurés.

Femmes qui allaitent :

L'AAS et ses métabolites sont sécrétés en petites quantités dans le lait maternel. Puisqu'on n'a rapporté aucun effet indésirable lors de prises occasionnelles, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement. Toutefois, lorsque le traitement est administré sur une base régulière ou à de fortes doses, on devrait discontinuer l'allaitement sans tarder.

Enfants :

On a présumé d'un lien possible entre le syndrome de Reye et la prise de salicylates sans toutefois pouvoir le démontrer. D'ailleurs, on a relevé des incidences du syndrome de Reye chez plusieurs patients n'ayant pas pris de salicylates. Les enfants ou les adolescents qui présentent une infection virale accompagnée ou non de fièvre, ne devraient pas prendre l'AAS sans avoir d'abord consulté le médecin. Dans certains cas particuliers d'infections virales, telles que la grippe de type A ou de type B et la varicelle, il y a un risque de contracter le syndrome de Reye : une maladie très rare mais aussi potentiellement mortelle qui requiert l'intervention immédiate d'une équipe médicale. Ce risque pourrait s'accroître lorsqu'on administre l'AAS en concomitance avec un autre médicament; toutefois aucune relation de cause à effet n'a été prouvée. En présence de vomissements persistants lors d'épisodes viraux susmentionnés, il pourrait s'agir du syndrome de Reye.

Faible excrétion d'acide urique

Administré à faible dosage, l'AAS réduit le taux d'excrétion d'acide urique. Ceci peut déclencher la goutte chez les patients dont le taux d'excrétion d'acide urique tend déjà à être faible.

Surveillance et essais de laboratoire

Les salicylates peuvent altérer les tests de fonction thyroïdienne.

On a rapporté des cas isolés de dérangements dans la fonction hépatique (augmentation des transaminases).

EFFETS INDÉSIRABLES

Plusieurs effets indésirables engendrés par l'ingestion d'AAS sont reliés à la dose. Voici une liste d'effets indésirables tels qu'identifiés dans la littérature ainsi que découlant d'expériences cliniques et de surveillance après commercialisation.

Gastro-intestinal: (la fréquence et l'ampleur de ces effets indésirables sont reliés à la dose) : nausée, vomissement, diarrhée, saignement gastro-intestinal et/ou ulcération, dyspepsie, brûlures d'estomac, hématurie et mélaena.

Oreille : acouphène, vertige et perte auditive.

Hématologique : leucopénie, thrombocytopénie, purpura et anémie.

Dermatologique et d'hypersensibilité : urticaire, oedème de Quincke, prurit, éruptions cutanées, asthme, anaphylaxie.

Divers : confusion mentale, somnolence, sudation, soif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il faut administrer l'acide acétylsalicylique (AAS) avec précaution s'il est utilisé en concomitance avec des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires car il peut potentialiser leurs effets. Les médicaments qui se lient au site de fixation des protéines doivent aussi être prescrits avec soin car l'AAS pourrait déplacer leur site de fixation de protéines.

Méthotrexate, dosage de 15 mg ou moins /semaine :

Les salicylates peuvent retarder l'élimination du méthotrexate en diminuant la clairance rénale de

méthotrexate, déplaçant ce dernier du site de fixation des protéines, augmentant ainsi sa toxicité hématologique.

Anticoagulants, par ex. la warfarine et l'héparine : Il faudra être vigilant lors de l'administration de salicylates en concomitance avec des anticoagulants car les salicylates peuvent diminuer la concentration de prothrombine plasmatique.

Hypoglycémiantes oraux, par ex. l'insuline et les sulfonurés : Les salicylates administrés en doses importantes sont pourvus d'une propriété hypoglycémiante et peuvent amplifier les effets des hypoglycémiantes oraux. On devra surveiller attentivement le traitement par concomitance de salicylates et d'hypoglycémiantes administré aux diabétiques; une réduction du dosage de la substance hypoglycémiantes sulfonurée pourrait être nécessaire.

Diurétiques : Suivant une administration de salicylates, l'excrétion de sodium induite par la spironolactone peut être réduite.

Uricosuriques : Les salicylates sont, à fortes doses, doués d'une action uricosurique; en plus petites doses ils peuvent réduire la clairance d'acide urique et conséquemment diminuer l'effet uricosurique des autres substances médicamenteuses.

Acide valproïque : Les salicylates peuvent modifier le métabolisme de l'acide valproïque (AVP) ainsi que les sites de liaison protéinique de l'AVP en amplifiant possiblement les effets de ce dernier. Or, on recommande d'user de prudence avec l'AVP lorsque prescrit de façon concomitante avec des salicylates.

Glucocorticoïdes (systémiques), à l'exception de l'hydrocortisone employée en traitement de substitution dans la maladie d'Addison : Baisse de la concentration de salicylates dans le sang lors d'un traitement par corticostéroïde et risque d'un surdosage de salicylates une fois le traitement terminé, par le biais d'une élimination accrue de salicylates sous l'effet des corticostéroïdes.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) : On peut réduire les effets hyponatrémiques et hypotensifs des inhibiteurs de l'ECA en les administrant de façon concomitante avec l'AAS vu son effet indirect sur la voie de conversion du système rénine-angiotensine. Cette interaction potentielle pourrait être en lien avec le dosage d'AAS (3 g ou plus /jour).

Digoxin : Les concentrations plasmatiques de digoxin sont accrues suite au ralentissement de

l'excrétion rénale.

AAS et autres AINS:

L'usage d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens en concomitance avec de fortes doses ($\geq 3\text{g/jour}$) de salicylates pourrait accroître les incidences d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux de par l'effet synergique résultant.

Ibuprofène : L'ibuprofène peut entraver les effets cardioprotecteurs de l'AAS ainsi que ses propriétés en tant qu'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Les patients sous schéma posologique de l'AAS devront informer leur médecin qu'ils prennent également de l'ibuprofène pour soulager la douleur. Selon des études, on a pu observer que l'administration de doses uniques ou multiples d'ibuprofène pouvait interférer avec l'effet antiagrégant de l'AAS à faible dose.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interaction avec les aliments.

Interactions médicament herbe médicinale

On n'a pas établi d'interaction avec les herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les salicylates peuvent altérer les tests de fonction thyroïdienne.

Effets du médicament sur le mode de vie

Les sujets qui prennent de l'AAS sur une base quotidienne courent plus de risque de présenter des saignements gastro-intestinaux après avoir consommé de l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire :

- Cas présumé d'infarctus aigu du myocarde : Une dose initiale d'au moins 160 à 162,5 mg mâché ou écrasé afin d'assurer une absorption rapide dès le moindre soupçon d'un infarctus du myocarde. On recommande d'administrer, à titre de traitement de maintien, le même dosage durant les 30 jours suivants. Après 30 jours, envisager un traitement complémentaire basé sur la posologie et l'administration de prévention d'un IM récurrent (voir Antécédent d'infarctus du myocarde).
- Prévention d'un premier infarctus du myocarde non mortel : Une dose quotidienne de 80 à 325 mg selon les besoins individuels du patient, tel que prescrit par son médecin.
- Réduction du risque de morbidité et de décès chez les patients aux prises avec une angine instable ou ayant subi un infarctus du myocarde : Une dose quotidienne de 80 à 325 mg selon les besoins individuels du patient, tel que prescrit par son médecin.
- Réduction des incidences d'accident ischémique transitoire (AIT) et comme moyen de prévention secondaire à un infarctus cérébral athérotrombique : Une dose quotidienne de 80 à 325 mg selon les besoins individuels du patient, tel que prescrit par son médecin.

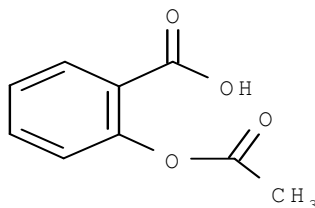
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Acide acétylsalicylique

Nom chimique : Acide 2-(acétyloxy)benzoïque
acide acétylsalicylique

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_9H_8O_4$

Masse moléculaire : 180,16

Description : Granules blancs, souvent tabulaires ou aciculaires; ou poudre cristalline blanche. Inodores ou qui dégagent une faible odeur.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau; franchement soluble dans l'alcool; soluble dans le chloroforme et l'éther; modérément soluble dans l'éther absolu.

Valeur du pK (25 °C) : 3,49

Point de fusion : 135 °C (chauffage rapide)

COMPOSITION

pms-ASA :

Chaque comprimé croquable contient 81 mg d'acide acétylsalicylique comme ingrédient actif. Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, AD et C Rouge N° 40, amidon prégélatinisé, D et C jaune N° 10, mannitol, saveur d'orange, saccharine sodique.

Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose:

Chaque comprimé entérosoluble contient 81 mg d'acide acétylsalicylique comme ingrédient actif. Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, AD&C bleu n°1, amidon prégélifié, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique de type C, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, émulsion de silicone, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, laurylsulfate sodique, méthylcellulose, polydiméthylsiloxane, polyéthylène glycol, silice méthyliée, talc, tristéarate de sorbitane.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

pms-ASA:

Chaque comprimé croquable biconvexe, de teinte saumon, de forme ronde et embossé d'un « ASAPHEN 81 », contient 81 mg d'acide acétylsalicylique. Contenants de 30 et 120 comprimés.

Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose:

Chaque comprimé entérosoluble, de forme ronde et de teinte bleue contient 81 mg d'acide acétylsalicylique. Contenants de 24, 30, 100, 120, 150, 180, 225, 250, 255 et 1000 comprimés et plaquettes alvéolées de 7 comprimés.

STABILITÉ ET CONSIGNES D'ENTREPOSAGE

Conserver à la température de la pièce entre 15 °C et 30 °C.

**FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT MAIS
DISTRIBUÉ UNIQUEMENT PAR LE MÉDECIN/PHARMACIEN**

Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose

(Comprimés d'acide acétylsalicylique à action retardée, USP)

pms-ASA 81 mg

(Comprimés d'acide acétylsalicylique, USP)

Ce feuillet se veut un sommaire informatif et ne fournit pas toutes les explications sur **pms-ASA 81 mg** et **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose**. Veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien pour toute question relative à ce médicament.

Cette section fournit des renseignements au sujet des comprimés (croquables) d'acide acétylsalicylique **pms-ASA 81 mg**, des comprimés (entérosolubles) d'acide acétylsalicylique **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose** ainsi que leur mode d'emploi. *Veuillez le lire attentivement avant de prendre ce médicament.*

Votre médecin vous a recommandé **pms-ASA 81 mg** et **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose** comme traitement préventif à long terme, pour adultes, effectué sous surveillance médicale.

Suivez les indications de votre médecin relatives à l'emploi de **pms-ASA 81 mg** et **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose** ainsi qu'à tout changement de mode de vie, par exemple, un régime alimentaire ou un exercice physique, ou les deux, que votre médecin peut vous avoir recommandé. Communiquez toujours avec votre médecin si vous éprouvez des difficultés quand vous prenez ce produit.

pms-ASA 81 mg et **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose** contiennent, à titre d'ingrédient actif, de l'acide acétylsalicylique, connu sous la désignation AAS. L'AAS nature ou sans enrobage, s'il est pris régulièrement, peut entraîner des maux d'estomac chez certaines personnes. L'enrobage entérique spécial des comprimés de **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low**

Dose leur permet de se dissoudre dans l'intestin grêle et non dans l'estomac pour aider à prévenir l'irritation gastrique.

Votre médecin vous a recommandé **pms-ASA 81 mg** ou **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose** précisément parce que ce médicament contient une formulation spéciale d'AAS à faible dose. D'autres médicaments tels que l'acétaminophène ou l'ibuprofène, qui sont conçus pour soulager la douleur, n'exercent pas la même action préventive qu' **pms-ASA 81 mg** ou **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose**, lequel a été formulé précisément pour votre état.

MODE D'EMPLOI

Il est très important que vous preniez ce médicament selon les instructions de votre médecin. Ne prenez pas ce médicament avant d'avoir consulté un médecin.

Posologie :

1 à 4 comprimés par jour d' **pms-ASA 81 mg** ou **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose**, selon les indications de votre médecin. Vous devriez prendre ce médicament à la même heure tous les jours pour vous aider à vous rappeler de le prendre. Pour en obtenir un maximum d'efficacité, il est très important que vous preniez **pms-ASA 81 mg** ou **Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose** chaque jour selon les indications de votre médecin. N'en prenez pas plus que la quantité prescrite par votre médecin.

C'est un comprimé entier de Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose (acide acétylsalicylique à action retardée) que vous devez avaler si vous voulez que le médicament agisse tel que prévu. Les comprimés de Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose ont un enrobage entérique spécial, conçu pour aider à prévenir les maux d'estomac. Afin de tirer le maximum de cette protection, ne pas écraser ni casser les comprimés avant de les prendre sauf en cas de crise cardiaque. Les comprimés de pms-ASA 81 mg (acide acétylsalicylique croquable), comme leur nom l'indique, doivent être bien croqués puis avalés.

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

pms-ASA 81 mg

Acide stéarique, AD et C rouge N° 40, amidon prégélatinisé, D et C jaune N° 10, mannitol, saccharine de sodium et saveur d'orange.

Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose :

acide stéarique, AD&C bleu n°1, amidon prégélifié, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique de type C, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, émulsion de silicone, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, laurylsulfate sodique, méthylcellulose, polydiméthylsiloxane, polyéthylène glycol, silice méthylée, talc, tristéarate de sorbitane.

RÉPONSES AUX QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES

POURQUOI LE MÉDECIN A-T-IL RECOMMANDÉ QUE JE PRENNE DE L'AAS ?

COMME TRAITEMENT PRÉVENTIF D'UNE SECONDE INCIDENCE DE CRISE

CARDIAQUE OU D'ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL (TRAITEMENT

QUOTIDIEN) Ce médicament peut prévenir l'incidence d'un second accident vasculaire

cérébral (AVC) ou d'une seconde crise cardiaque (infarctus). Le fait que vous ayez déjà été

victime d'un infarctus ou d'un AVC pourrait augmenter vos risques d'en vivre un second. Voici

certaines facteurs qui peuvent vous prédisposer en ce sens :

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| -le surpoids | -le stress |
| -le tabagisme | -une cholestérolémie élevée |
| -une vie peu active (sédentarité) | -l'hypertension artérielle |

Vous pouvez discuter de ces facteurs avec votre médecin afin qu'il puisse adapter le traitement en fonction de l'efficacité de pms-ASA 81 mg ou de Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose.

Votre médecin pourrait vous conseiller de modifier vos habitudes alimentaires, de faire de l'exercice et d'adopter un style de vie qui soit bénéfique pour vous afin d'éviter la survenue d'une nouvelle attaque cardiaque ou vasculaire cérébrale.

Si votre traitement vous indispose de quelque façon, vous devriez en parler à votre médecin ou au pharmacien.

USAGE LORS D'UN INFARCTUS

Si vous croyez être en train de faire une crise cardiaque, appelez l'ambulance immédiatement et mâchez (pms-ASA 81 mg) ou écrasez (Praxis ASA EC 81 mg Daily Low Dose 81 mg) 2 comprimés et les avaler. Il importe de mâcher ou d'écraser le produit de manière à accélérer l'effet médicinal. Puis rendez-vous à l'hôpital sans délai pour recevoir des soins médicaux. La prise d'AAS dès les tout premiers signes ou symptômes d'une crise cardiaque peut réduire vos risques d'y succomber.

Les signes et symptômes d'une crise cardiaque sont :

1. pression inconfortable, lourdeur, serrement ou douleur localisée au centre de la poitrine qui dure au-delà de quelques minutes ou qui s'estompe rapidement puis revient;
2. douleur qui se propage aux épaules, au cou ou aux bras;
3. douleur à la poitrine accompagnée d'étourdissements, d'évanouissement, de sudation, de nausée ou d'essoufflement.

En milieu hospitalier, le médecin pourra prescrire le traitement approprié.

QU'ARRIVE-T-IL SI J'OUBLIE DE PRENDRE MON MÉDICAMENT ?

Si vous oubliez de prendre votre dose à l'heure prévue normalement, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas une dose supplémentaire pour compenser la dose oubliée à moins d'un avis contraire de votre médecin.

EFFETS INDÉSIRABLES ET COMMENT LES CONTRER

Comme tout autre médicament, L'AAS peut provoquer des réactions indésirables à l'occasion. Appelez votre médecin si l'un ou l'autre de ces symptômes survient : nausée, vomissement,

irritation gastrique, tintement ou bourdonnement dans les oreilles ou douleur, ou si vous avez tendance à développer des ecchymoses plus facilement qu'avant votre dose quotidienne d'AAS.

Une consommation régulière d'alcool combinée au traitement quotidien par l'AAS peut augmenter les risques de développer des saignements gastro-intestinaux.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET COMMENT LES CONTRER

Interrompez le traitement et appelez votre médecin en cas de réaction allergique (éruption cutanée, urticaire, démangeaison ou difficulté à respirer); saignement gastrique; ou au niveau de l'oreille : perte auditive ou saignement.

QUAND NE FAUT-IL PAS PRENDRE DE L'AAS?

Ne pas prendre de l'AAS si vous :

- Êtes allergique à l'AAS ou à l'un des ingrédients entrant dans sa préparation;
- Êtes actuellement affligé(e) d'un ulcère gastrique;
- Avez déjà vécu un épisode d'asthme induit par des salicylates ou autres anti-inflammatoires;
- Prenez du méthotrexate à raison de 15 mg ou plus /semaine;
- En êtes à votre dernier trimestre de grossesse;
- Êtes sujet(te) au saignement.

Y A-T-IL AUTRE CHOSE QUE JE DEVRAIS SAVOIR AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Avant de vous recommander l'emploi de **pms-ASA 81 mg** ou **d'PRAXIS ASA EC 81 MG DAILY LOW DOSE**, votre médecin vous aura posé beaucoup de questions au sujet de votre santé, de votre mode de vie ainsi que des médicaments que vous prenez.

C'est pourquoi il est très important que vous lui fournissiez tous ces renseignements. Si vous avez oublié de lui indiquer l'un des éléments suivants, appelez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament :

- Allergie aux salicylates
- Asthme
- Problèmes gastriques
- Ulcère gastroduodéal
- Maladie grave du foie ou des reins
- Anémie grave
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez
- Vous subirez une chirurgie dans les 5 à 7 prochains jours
- Vous prenez d'autres médicaments contenant des salicylates ou de l'acétaminophène
- Vous prenez des médicaments anti-inflammatoires, anti-convulsants, antidiabétiques ou contre la goutte
- Vous prenez ou vous prévoyez prendre ce médicament tout en consommant de l'alcool
- Vos antécédents médicaux comportent des problèmes de coagulation sanguine ou indiquent que vous avez dû prendre des anticoagulants

L'ibuprofène peut entraver les bienfaits protecteurs de l'AAS. Si vous êtes sous schéma posologique de l'AAS, informez votre médecin que vous prenez également de l'ibuprofène pour soulager la douleur.

MISE EN GARDE

Ce produit n'est pas recommandé pour les enfants ou les adolescents. Cet emballage contient assez de médicament pour être très nocif à un enfant. Gardez hors de la portée des enfants. Les enfants ou les adolescents qui présentent des symptômes de varicelle ou de grippe ne doivent pas prendre ce médicament sans qu'un médecin ait été consulté au sujet du syndrome de Reye, maladie rare mais grave qu'on a associée à la prise d'AAS.

Il est particulièrement important de ne pas prendre ce médicament durant les 3 derniers mois de la grossesse à moins que son usage ne soit explicitement recommandé par votre médecin, parce qu'il peut provoquer des problèmes chez l'enfant à naître ou des complications lors de l'accouchement.

Consultez votre médecin avant de prendre ce médicament durant l'allaitement.

En cas de surdose accidentelle, appelez un médecin ou l'hôpital et ce, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder hors de la portée des enfants

Conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille, par le biais du Programme Canada Vigilance, des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention au Programme Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : 866-234-2345

Télécopieur sans frais : 866-678-6789

Par courriel : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier courant :

Bureau national de Canada Vigilance

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la gestion des effets indésirables, contactez votre dispensateur de soins de santé avant de faire appel à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne donne aucun avis médical.

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

Pour des renseignements supplémentaires ou des questionnements à formuler sur ce produit, adressez-vous à la ligne d'information médicale de Pharmascience inc., Montréal, Canada entre 8h30 et 16h30 heure normale de l'Est, du lundi au vendredi. Appelez sans frais au 1-888-550-6060.

PHARMACOLOGIE

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion :

Lorsque l'AAS est ingéré par voie orale, il est rapidement absorbé dans l'estomac et dans la partie proximale de l'intestin grêle. La muqueuse gastrique est perméable à la forme non ionisée de l'acide acétylsalicylique qui traverse la paroi de l'estomac lors d'un processus de diffusion passive.

Dans l'estomac de l'humain, l'absorption des salicylates est optimale quand le pH se situe entre 2,15 et 4,10. Dans l'intestin grêle, l'absorption se produit à un rythme significativement plus rapide que dans l'estomac. Suivant une dose orale de 0,65 g d'AAS chez l'homme, la concentration plasmatique d'acétylsalicylate atteint généralement un niveau entre 0,6 et 1,0 mg % en 20 minutes après ingestion et n'est plus que de 0,2 mg % moins d'une heure plus tard. Durant la même période, au moins la moitié de la dose ingérée est hydrolysée en acide salicylique par les estérases de la muqueuse gastro-intestinale et du foie; la concentration plasmatique totale des salicylates atteignant un pic moyen de l'ordre de 3 à 7 mg%, une heure à deux heures après ingestion. De nombreux facteurs influent sur la vitesse d'absorption de l'AAS chez un sujet et à un moment donnés, entre autres la désagrégation du comprimé, la solubilité, la taille des particules, le temps d'évacuation gastrique, l'état psychologique, la condition physique ainsi que la nature et le volume du contenu gastrique.

La distribution des salicylates dans la majorité des tissus et liquides organiques s'effectue à un rythme rapide après absorption. Outre le plasma, voici d'autres liquides dans lesquels on a retrouvé des quantités importantes de salicylates après ingestion par voie orale : les liquides rachidien, péritonéal et synovial, la salive et le lait. Les tissus qui renferment de fortes concentrations du médicament sont ceux des reins, du foie, du cœur et des poumons. Ces concentrations sont généralement faibles dans le cerveau et minimales dans les fèces, la bile et la sueur.

Le médicament traverse aisément la barrière placentaire. Aux concentrations cliniques, de 50% à 90% du salicylate est lié aux protéines plasmatiques, particulièrement l'albumine, tandis que la liaison de l'acide acétylsalicylique ne s'opère que de manière très limitée. L'AAS peut toutefois acétyler diverses substances nommément les protéines, les hormones, l'ADN, les plaquettes et l'hémoglobine, ce qui explique au moins en partie sa vaste gamme d'actions pharmacologiques.

Le foie semble être le principal siège du métabolisme des salicylates, bien que d'autres tissus puissent aussi intervenir. Les trois principales substances métaboliques de l'AAS ou de l'acide salicylique sont l'acide salicylurique, l'éther ou glycuconjugué phénolique et l'ester ou glycuconjugué acyle. Une petite fraction est aussi convertie en acide gentisique et en d'autres acides hydroxybenzoïques. La demi-vie de l'AAS dans la circulation étant de 13 à 19 minutes, la concentration sanguine baisse rapidement après absorption complète. En revanche, la demi-vie des salicylates oscille entre 3,5 et 4,5 heures, ce qui veut dire que 50% de la dose ingérée quitte la circulation sanguine durant cette période.

Les salicylates sont principalement éliminés par voie rénale, à la fois par la filtration glomérulaire et l'excrétion tubulaire, sous forme d'acide salicylique libre et d'acide salicylurique ainsi que des glycuconjugés phénolique et acyle. On peut déceler la présence de salicylates dans l'urine peu après l'ingestion mais l'élimination d'une dose entière peut prendre jusqu'à 48 heures. La vitesse d'élimination des salicylates libres varie énormément; on a décelé dans l'urine humaine, des taux de récupération allant de 10% à 85%, surtout selon le pH urinaire. En général, on peut affirmer que l'acidité de l'urine facilite la réabsorption des salicylates par les tubules rénaux tandis que l'alcalinité de l'urine favorise leur élimination.

Effets sur les plaquettes : lien avec l'hémostase et la thrombose.

Les plaquettes jouent un rôle déterminant dans l'hémostase normale et des données cliniques, pathologiques et expérimentales indiquent que leur agrégation peut jouer un rôle d'égale importance dans l'évolution de divers états pathologiques dont l'accident vasculaire cérébral, la cardiopathie ischémique et l'infarctus du myocarde. L'AAS inhibe l'agrégation plaquettaire en agissant par acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase d'origine plaquettaire, bloquant ainsi la synthèse de prostaglandines PGG₂ et PGH₂, endoperoxydes précurseurs de la principale substance favorisant l'agrégation plaquettaire : le thromboxane A₂, en lui-même un puissant vasoconstricteur. L'AAS, quant à lui, n'empêche ni l'adhésion des plaquettes aux parois endommagées des vaisseaux ni la libération des granules provenant de ces plaquettes adhérentes.

Puisque les plaquettes anucléées ne peuvent synthétiser de nouvelles molécules enzymatiques pour remplacer celles qui ont été inactivées, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'AAS persiste durant toute la vie des plaquettes.

L'administration quotidienne de 20 à 40 mg d'AAS à des volontaires sains a réduit la synthèse de thromboxane par les plaquettes, mais n'a que partiellement inhibé l'agrégation plaquettaire. Une dose quotidienne de 50 mg d'AAS, administrée chez des patients qui avaient présenté un infarctus du myocarde, a eu les mêmes effets qu'une dose quotidienne de 324 mg sur la synthèse de thromboxane, l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement. D'autres études révèlent que des doses de l'ordre de 40 mg à 325 mg d'AAS, administrées quotidiennement, réduisaient la synthèse de thromboxane d'au moins 80%, mais qu'il fallait une dose quotidienne d'au moins 80 mg d'AAS pour obtenir une inhibition cumulative maximale de la fonction thrombocytaire. L'effet protecteur de l'AAS contre la thrombose ou l'athérosclérose expérimentale a été démontré dans plusieurs modèles animaux.

Outre son rôle inhibiteur de la biosynthèse du thromboxane A₂ par les plaquettes, l'AAS entrave également la synthèse de prostacycline (PGI₂) par les cellules endothéliales vasculaires ; les endoperoxydes susmentionnées étant des précurseurs tant du thromboxane A₂ que de la prostacycline. Ce dernier composé serait l'un des plus puissants inhibiteurs d'agrégation

plaquettaire et vasodilatateurs or il semblerait que l'interférence causée par l'AAS sur les processus hémostatiques dépend de l'équilibre thromboxane-prostacycline. En fait, on a avancé que dans certaines conditions, des doses importantes d'AAS pourraient être thrombogènes. Cependant, à l'inverse des plaquettes, les cellules endothéliales vasculaires sont capables de régénérer la cyclo-oxygénase dans un délai relativement court, de sorte que les doses thérapeutiques d'AAS inhibent probablement moins la synthèse vasculaire de prostacycline que la production de thromboxane par les plaquettes. En fait, aucune donnée clinique n'indique que de fortes doses d'AAS entraînent une augmentation du risque de thromboembolie. C'est plutôt l'inverse qu'on a observé et, lors d'une étude menée dans des conditions contrôlées, une dose quotidienne de 3,6 g d'AAS n'a pas engendré de raccourcissement paradoxal du temps de saignement. Les plus faibles doses d'AAS rendent possible l'inhibition sélective de la synthèse TxA_2 sans inhibition simultanée de la production de PGI_2 .

L'utilité d'AAS en présence d'un infarctus aigu du myocarde soupçonné a été étudiée au cours d'un important essai multicentrique mené auprès de plus de 17 000 patients. Au terme de cinq semaines, le traitement par l'AAS avait réduit de 23% le risque de mortalité vasculaire par rapport au placebo. Ce traitement permet une réduction de 24 décès et 14 manifestations non vasculaires pour 1 000 patients traités. L'effet du délai entre l'apparition des symptômes et le début du traitement a permis aux chercheurs d'établir que, par rapport aux patients du groupe placebo après cinq semaines, la réduction du risque de décès d'origine vasculaire était de 25% chez les patients qui avaient commencé à prendre l'AAS peu après l'apparition des symptômes (de 0 à 4 heures) et de 21% chez ceux qui avaient commencé plus tard (de 5 à 24 heures) après l'apparition des symptômes. Le traitement « hâtif » par l'AAS a permis de sauver 4 vies de plus par tranche de 1 000 patients que le traitement « différé ».

Le suivi à long terme (jusqu'à 10 ans) des patients dans cette étude a établi que le premier avantage de survie à l'ASA a persisté long terme, et que cet avantage prolongé était additif à celui de la thérapie fibrinolytique.

L'utilité d'AAS pour la prévention secondaire des manifestations thrombotiques est démontrée par une analyse poussée d'un certain nombre d'essais cliniques menés auprès de patients qui présentaient déjà une maladie vasculaire quelconque (infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, AVC ou ischémie cérébrale transitoire). Dans l'ensemble, ces études montrent que la monothérapie par des doses d'AAS de 75 à 325 mg par jour a produit une réduction de 26 à 28% de la fréquence globale des IM, AVC et décès d'origine vasculaire. Des études ayant comparé directement de faibles doses à de fortes doses (30 à 1 200 mg/jour) ont indiqué que les effets indésirables gastro-intestinaux étaient significativement moins courants avec les faibles doses.

Récemment, l'efficacité de l'AAS pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde et de l'AVC a fait l'objet de discussions. Deux essais randomisés à grande échelle, dont les résultats ont été publiés, ont été menés auprès de médecins de sexe masculin présumément en santé (22 000 aux États-Unis et 5 000 au Royaume-Uni) pour évaluer l'utilisation prophylactique de l'AAS. Dans un aperçu des résultats réunis de ces essais, les chercheurs principaux ont fait l'affirmation suivante :

«...Ensemble, ces deux essais sur la prévention primaire démontrent qu'il y a une réduction d'environ un tiers de la fréquence des infarctus du myocarde non mortels et que cette réduction est significative ($p < 0.0001$). »

D'autre part, au cours des deux mêmes essais, il n'y a pas eu de réduction de la mortalité vasculaire globale et il a semblé y avoir une légère augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral invalidant mais non mortel. Ces constatations émergeant d'une population choisie soulèvent la controverse quant aux possibilités d'application de ces résultats sur l'ensemble de la population. De même, le schéma posologique optimal n'est toujours pas déterminé. Pour ces raisons, l'usage de l'AAS à titre de prévention primaire devrait rester, selon les chercheurs principaux :

«[...] une question de jugement de la part du médecin qui doit tenir compte à la fois du profil de risque cardiovasculaire du patient et mettre en balance les risques connus associés à la prise d'aspirine [...] et la réduction clairement établie de l'incidence d'un premier infarctus du myocarde. »

TOXICOLOGIE

Les signes cliniques et pathologiques d'intoxication par la prise orale de doses toxiques et létales d'AAS ont été largement décrits chez l'humain, mais beaucoup moins chez d'autres espèces.

Boyd a étudié et analysé en détail la toxicité aiguë de l'AAS chez les animaux. Les indices d'intoxication chez les rats à partir d'une gamme de doses létales sont attribuables aux degrés variables de gastro-entérite, d'hépatite, de néphrite, d'oedème pulmonaire, d'encéphalopathie et de collapsus, ainsi qu'à des effets toxiques mineurs affectant d'autres organes et tissus. La mort est causée par des convulsions ou un collapsus cardiovasculaire. La principale différence entre les espèces étudiées semble être que les doses toxiques provoquent des vomissements chez l'homme, le chat et le chien, mais pas chez la souris, le rat et le lapin. Autrement, la réaction pathologique provoquée par des doses toxiques d'AAS s'apparente dans toutes les espèces qui ont fait l'objet d'études de toxicité. On a rapporté des valeurs de DL₅₀ aiguë administrée par voie orale de l'ordre de 1,0 g/kg chez l'homme, le chat et le chien; de 0,92 g/kg chez la rate albinos, de 1,48 g/kg chez le rat albinos; de 1,19 g/kg chez le cobaye; de 1,1 g/kg chez la souris; et de 1,8 g/kg chez le lapin.

Toxicité chronique : Des études de toxicité chronique ont été menées chez la souris et le rat. Chez des souris qui avaient reçu pendant un maximum d'un an des doses d'AAS de 2 à 20 fois la dose clinique maximale tolérée, il y a eu des effets néfastes liés à la dose sur la durée de survie moyenne, la taille des portées et le nombre de petits ayant survécu jusqu'au sevrage. Il n'y a pas semblé y avoir d'effet carcinogène.

La DL₅₀ chronique par voie orale chez les rats albinos était de l'ordre de 0,24 g/kg par jour administrée sur une période de 100 jours. À cette dose quotidienne, l'AAS n'a engendré ni anorexie ni perte de poids corporel. Toutefois, il a produit de la polydipsie, de l'acidurie, de la diurèse, de la somnolence, de l'hyperréflexie, de l'horripilation, une respiration rapide et profonde et de la tachycardie; durant le second mois, il a produit des selles molles, de l'épistaxis, de la sialorrhée, de la dacryorrhée et la mort dans un coma hypothermique. À l'autopsie, on a pu observer une hypertrophie de l'estomac, une congestion rénale, une hépatite légère et une pneumopathie inflammatoire. Bien qu'on ait observé des effets tératogènes sur les animaux ayant reçu des doses quasi létales d'AAS, rien ne prouve qu'il soit tératogène chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbott F, Kassam J, Orr J, et K. Farrell, *The effects of aspirin on valproic acid metabolism*. Clin. Pharmacol. Ther. 1986;40:94-100.
2. Altman R, Boullon F, Rouvier J, Raca R, de la Fuente, Favaloro R. *Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves*. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 72: 127-9.
3. Amrein PC, Ellman L, Harris WH. *ASPIRIN prolongation of bleeding time and perioperative blood loss*. JAMA 1981; 245: 1825-8.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment*. Br Med J 1988; 296: 320-1.
- 5a Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. Br Med J 1994; 308: 81-106.
- 5b Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy*. Br Med J 1994; 308: 158-68.
- 5c Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients*. Br Med J 1994; 308: 235-46.
6. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. *A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction*. JAMA 1980; 243: 661-9.
7. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: *The aspirin myocardial infarction study: final results*. Circulation 1980; 62 (Suppl V): V79-V84.
8. Bailey JM. *Prostacyclins, thromboxane and cardiovascular disease*. Tr Biochem Sci 1979; 4: 68-71.
9. Boston Collaborative Drug Surveillance Group. *Regular aspirin intake and acute myocardial infarction*. Br Med J 1974; 1: 440-3.

10. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, et al. *"AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia.* Stroke 1983; 14:5-14.
11. Boyd EM. Analgesic abuse. *Maximal tolerated daily doses of acetylsalicylic acid.* Can Med Ass J 1968; 99: 790-8.
12. Boyd EM. *The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid.* Toxic Appl Pharmac 1959; 1: 229-39.
13. Breddin K, Loew D, Lechner K, Uberla K, Walter E. *Secondary prevention of myocardial infarction: Comparison of treatment with acetylsalicylic acid, phenprocoumon or placebo. A multicentre 2 year prospective study.* Int Congr Ser 1979; 470: 263-8.
14. Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. *The German-Austrian trial. A comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction.* Circulation 1980; 62 (Suppl V): V63-V72.
15. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. *Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness and side effects.* Chest 1992; 102: 327S-36S.
16. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, et al. *Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial.* N Engl J Med 1985; 313: 1369-75.
17. Canadian Cooperative Study Group. *A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke.* N Engl J Med 1978; 299: 53-9.
18. Clopath P. *The effect of acetylsalicylic acid (ASA) on the development of atherosclerotic lesions in miniature swine.* Br J Exp Path 1980; 61: 440-3.
19. Coronary Drug Project Research Group. *Aspirin in coronary heart disease.* J Chron Dis 1976; 29: 625-42.
20. Coronary Drug Project Research Group. *Aspirin in coronary heart disease.* Circulation 1980; 62 (Suppl V): V59-V62.
21. Craven LL. *Acetylsalicylic acid, Possible preventive coronary thrombosis.* Ann West Med Surg 1950; 4: 95-9.
22. Craven LL. *Prevention of coronary and cerebral thrombosis.* Miss Valley Med J 1956; 78: 213-5.

23. Czaplicki S, Gietka J, Suzek K. *The frequency of coronary heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis patients.* Cor Vasa 1978; 20: 249-54.
24. Danese CA, Voletti CD, Weiss HJ. *Protection by aspirin against experimentally induced arterial thrombosis in dogs.* Thrombos Diathes Haemorrh 1971; 25: 288-96.
25. De Caterina R, Giannessi D, Boem A, Bernini W, Battaglia D, Michelassi C, Dell'Amico F, L'Abbate A, Patrignani P, Patrono C. *Equal antiplatelet effects of aspirin 50 or 324 mg/day in patients after acute myocardial infarction.* Thromb Haemostas 1985; 54: 528-32.
26. De Gaetano G. *Primary prevention of vascular disease by aspirin.* Lancet 1988; 1: 1093-1094.
27. Editorial. *Aspirin after myocardial infarction.* Lancet 1980; 1: 1172-3.
28. Editorial. *Trials of drugs for prevention of 'secondary' MIs indecisive.* Hosp Prac (April) 1980: 53-4.
29. The Dutch TIA Trial Study Group. *A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke.* N Engl J Med 1991; 325: 1261-6.
30. EDTRS Investigators. *Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients with Diabetes Mellitus.* JAMA 1992; 268(10); 1292-1300.
31. Elwood PC, Sweetnam PM. *Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction.* Lancet 1979; 2: 1313-5.
32. Farah AE, Rosenberg F. *Potential therapeutic application of aspirin and other cyclo-oxygenase inhibitors.* Br J Clin Pharmac 1980; 10: 261S-78S.
33. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. *Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia.* Stroke 1977; 8: 301-16.
34. Fitzgerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Jackson R, et al. *Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man.* Clin Invest 1983; 71: 676-88.
35. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. *Analgesic - antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout.* In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 29, 1980, 682-692.

36. Genton E. *A perspective on platelet - suppressant drug treatment in coronary artery and cerebrovascular disease.* *Circulation* 1980; 62: V111-V121.
37. *Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents: the salicylates.* In: Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, Hardman JG, Limbird LE, Gilman (eds), McGraw-Hill, USA, 1996.
38. Green LH, Seropian E, Handin RI. *Platelet activation during exercise-induced myocardial ischemia.* *N Engl J Med* 1980; 302: 193-7.
39. Guslandi M. *Gastric toxicity of antiplatelet therapy with low-dose aspirin.* *Drugs* 1997; 53: 1-5.
40. Haft JJ. *Platelets and coronary artery disease.* *Prim Card* 1979; June: 97-104.
41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers GS, Dahlof B, Eimfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerlin S. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.* *Lancet* 1998;351: 1755-1762.
42. Harker LA, Slichter SJ. *Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves.* *N Engl J Med* 1970; 283: 1302-5.
43. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, Baum S, De Sanctis RW. *Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement.* *N Engl J Med* 1977; 297: 1246-9.
44. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, Baum S, De Sanctis RW. *Comparison of warfarin, low molecular-weight dextran, aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement.* *J Bone Joint Surg* 1974; 56: 1552-62.
45. Harrison MJG, Marshall J, Meadows JC, Russell RWR. *Effect of aspirin in Amaurosis Fugax.* *Lancet* 1971; 2: 743-4.
46. Hennekens CH, Peto R, Hutchison GB, Doll R. *An overview of the British and American aspirin studies.* *N Engl J Med* 1988; 318: 923-4.
47. Hoffman W, Forster W. *Two year Cottbus reinfarction study with 30 mg aspirin per day. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acid* 1991; 44: 159-69.
48. Hoffman W, Nitschke M, Muche J, Kampe W, Handreg W, Forster W. *Reevaluation of the Cottbus reinfarction study with 30 mg aspirin per day 4 years*

- after the end of the study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1991; 42: 137-9.
49. Hogben AMC, Tocco DJ, Brodie BB, Schanker LS. *On the mechanism of intestinal absorption of drugs.* *J Pharm Ther* 1959; 125: 275-82.
 50. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM for the Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. *A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction.* *N Engl J Med* 1990; 323: 1433-7.
 51. Hume M, Bierbaum B, Kurlakose TX, Surprenant J. *Prevention of post-operative thrombosis by aspirin.* *Amer J Surg* 1977; 133: 420-2.
 52. Jakubowski JA, Stampfer MJ, Vaillancourt R, Deykin D. *Cumulative antiplatelet effect of low-dose enteric coated aspirin.* *Br J Haematolo* 1985; 60: 635-42.
 53. Jennings JJ, Harris WH, Sarmiento A. *A clinical evaluation of aspirin prophylaxis of thromboembolic disease after total hip arthroplasty.* *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 926-8.
 54. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R, for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group: *Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris.* *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
 55. Kumpuris AG, Luchi RJ, Waddell CC, Miller RR. *Production of circulating platelet aggregates by exercise in coronary patients.* *Circulation* 1980; 61: 62-5.
 56. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, et al. *Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a veterans administration cooperative study.* *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
 57. Lindblad B, et al. *Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial.* *Stroke* 1993; 24:1125-8.
 58. Malseed R, Malseed Z. *Aspirin: a pharmacologic profile.* *Amer J Pharm* 1978; July-Aug: 99-106.
 59. McCann RL, Hagen P, Fuchs JCA. *Aspirin and dipyridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts.* *Ann Surg* 1980; 191: 238-43.
 60. McKenna R, Bachmann F, Kaushal SP, Galante JO. *Thromboembolic disease in patients undergoing total knee replacement.* *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 928-32.

61. Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk.* Lancet 1998;351:233-41
62. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. *Platelet aggregation studies in coronary heart disease. IV. Effect of aspirin.* Atherosclerosis 1978; 31: 169-75.
63. Mehta P, Mehta J. *Platelet function studies in coronary heart disease. V. Evidence for enhanced platelet microthrombus formation activity in acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1979; 43: 757-60.
64. Mehta J, Mehta P, Pepine CJ, Contic R. *Platelet aggregation studies in coronary heart disease. VII. Effect of aspirin and tachycardia stress on aortic and coronary venous blood.* Am J Cardiol 1980; 45: 945-51.
65. Morley J. *Mechanism of action of aspirin in inflammation.* Proc Roy Soc Med 1977; 70: 32-6.
66. Moschos CB, Haider B, De La Cruz C, Lyons MM, Regan TJ. *Antiarrhythmic effects of aspirin during non-thrombotic coronary occlusion.* Circulation 1978; 57:681-4.
67. Mundall J, Quintero P, Von Kaulla KN, Harmon R, Austin J. *Transient monocular blindness and increased platelet aggregability treated with aspirin.* Neurology 1972; 22: 280-5.
68. Orme M. *Aspirin all round?* Br Med J 1988; 296: 307-8.
69. Orr J, Abbott F, Farrell K, Ferguson S, Sheppard I, and W Godolphin, *Interaction between valproic acid and aspirin in epileptic children: Serum protein binding and metabolic effects.* Clin. Pharmacol. Ther. 1982;31:642-649.
70. Packham MA, Mustard JF. *Pharmacology of platelet affecting drugs.* Circulation 1980; 62: V26-V41.
71. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. *Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects.* J Clin Invest 1982; 69: 1366-72.
72. Persantine-Aspirin Reinfarction Study (PARIS) Research Group: *The persantine-aspirin reinfarction study.* Circulation 1980; 62 (Suppl V): V85-V88.

73. Peto R, Gray R, Collins R, et al. *Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors.* Br Med J 1988; 296: 313-6.
74. Pick R, Chediak J, Glick G. *Aspirin inhibits development of coronary atherosclerosis in cynomolgus monkeys (Macaca Fascicularis) fed on atherogenic diet.* J Clin Invest 1970; 63: 158-62.
75. Relman AS. *Aspirin for the primary prevention of myocardial infarction.* N Engl J Med 1988; 318: 245-6.
76. Renaud S, Godu J. *Thrombosis prevention by acetylsalicylic acid in hyperlipemic rats.* CMAJ 1970; 103: 1037-40.
77. RISC Group. *Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease.* Lancet 1990; 336: 827-30.
78. Roberts MS, Joyce RM, McLeod LJ, Vial JH, Seville PR. *Slow-release aspirin and prostaglandin inhibition.* Lancet 1986; 1(8490): 1153-4.
79. Ross R, Glomset JA. *Pathogenesis of atherosclerosis.* N Engl J Med 1976; 295: 369-377, 420-5.
80. Roth GJ, Stanford N, Majenus PW. *Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin.* Proc Nat Acad Sci 1975; 72: 3073-6.
81. Rowland M, Riegelman S. *Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man.* J Pharm Sci 1968; 57: 1313-9.
82. SALT Collaborative Group. *Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events.* Lancet 1991; 338: 1345-9.
83. Salzman EW, Harris WH, De Sanctis RW. *Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function.* N Engl J Med 1971; 284: 1287-92.
84. Schafer A, Handin R. *The role of platelets in thrombotic and vascular disease.* Proj Cardio Dis 1979; 22: 31-52.
85. Smith MJH. *Plasma-salicylate concentrations after small doses of acetylsalicylic acid.* J Pharm Pharmacol 1951; 3: 409-14.
86. Soreff J, Johnson H, Diener L. *Acetylsalicylic acid in a trial to diminish thromboembolic complications after elective hip surgery.* Acta Orthop Scand 1975; 46: 246-55.

87. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health study.* N Engl J Med 1988; 318: 262-4.
88. UK-TIA Study Group. *United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results.* Br Med J 1988; 296: 316-20.
89. Vane JR. *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.* Nature New Biol 1971; 231: 232-5.
90. Verheugt FWA, van der Loarse A, Funke-Kupper AJ, Sterkman LGW, Galema TW, Roos JP. *Effects of early intervention with low-dose aspirin (100 mg) on infarct size, reinfarction and mortality in anterior wall acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1990; 66: 267-70.
91. Wallentin LC and The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization.* J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1587-93.
92. Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S. *The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man.* J Clin Invest 1968; 47: 2169-80.
93. Weiss HJ. *Antiplatelet therapy (second of two parts).* N Engl J Med 1978; 298: 1403-6.
94. Wilson PF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel W. *Predictions of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories.* Circulation 1998; 97: 1837-1847.
95. Wright HN. *Chronic toxicity studies of analgesic and anti-pyretic drugs and congeners.* Toxicol Appl Pharmacol 1967; 11: 280-92.
96. Wolinsky H. *Atherosclerosis.* Textbook of Medicine 15th Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Co. Vol. 1: Chapter 362, pg. 1218 (1979).
97. Wood MD, Alastair J.J. *Aspirin as an antiplatelet drug.* N Engl J Med. 1994. 330: 1287-1294.
98. Young VP, Giles AR, Pater J, Corbett WEN. *Sex differences in bleeding time and blood loss in normal subjects following aspirin ingestion.* Thromb Research 1980; 20: 705-9.

99. Zekert F, Kohn P, Vormittag E, Poigenfurst J, Thien M. *Thromboembolieprophylaxe mit Acetylsalicylsäure bei Operationen wegen hüftgelenksnaher Frakturen Mschr Unfallheilk* 1974; 77: 97-11.