

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**ENTROPHEN<sup>MD</sup>**

**(Comprimés/caplets d'acide acétylsalicylique à libération retardée USP)**

325, 500, 650 et 975 mg

**Anti-inflammatoire non stéroïdien, analgésique  
Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire**

**PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.**  
8580 Esplanade  
Montréal (Québec), Canada  
H2P 2R8

**Date de préparation :**  
28 juin 2006

**Date de révision :**  
18 avril 2007

**N° de contrôle : 105396**

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## ENTROPHEN comprimés

**Anti-inflammatoire non stéroïdien, analgésique, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire**

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ENTROPHEN (acide acétylsalicylique) possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Dans le cas de 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 aussi l'agrégation plaquettaire et la réaction de relâchement en inhibant la synthèse des prostaglandines. Le thromboxane A<sub>2</sub> est une étape essentielle de l'agrégation plaquettaire. L'AAS empêche la formation de thromboxane par l'acétylation de la cyclooxygénase plaquettaire. Cette inhibition de la synthèse des prostaglandines est irréversible et affecte le fonctionnement de la plaquette pour toute sa durée de vie.

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'ENTROPHEN 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. Cela signifie que les comprimés ENTROPHEN 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**

ENTROPHEN est indiqué dans tous les cas où l'intolérance gastrique à l'AAS est préoccupante.

ENTROPHEN est indiqué pour le soulagement des signes et symptômes des affections suivantes :

Ostéo-arthrite  
Arthrite rhumatoïde  
Spondylarthrite, bursite 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 généralement considéré comme la principale thérapie pour la plupart des formes d'arthrite.

Basé sur ces propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire, ENTROPHEN est indiqué pour:

- réduire le risque de morbidité et de décès chez les patients avec une angine instable et chez ceux ayant déjà eu un infarctus du myocarde
- réduire le risque de récurrence d'accident ischémique transitoire (AIT) et pour la prévention secondaire d'infarctus cérébraux athérombotiques.

## **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 les nourrissons. ENTROPHEN 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 de d'autres conditions allergiques, ayant un antécédent d'ulcérations gastro-intestinales, d'une tendance à l'hémorragie, d'anémie importante ou d'hypoprothrombinémie.

Les salicylates peuvent produire des changements lors des tests de la fonction thyroïdienne.

De rares cas d'hépatite aiguë ont été signalés chez les patients souffrant 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 trouvé 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 souffrant 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 d'usage lors de la prescription d'ENTROPHEN 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 les agents hypoglycémiant sulfonylurées. Des doses importantes de salicylates pourraient avoir une action hypoglycémiant et, par conséquent, affecter les besoins en insuline des diabétiques.

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

L'excrétion de sodium produit par la spironolactone peut diminuer en présence de 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 liaisons protéiques, ce qui risque d'intensifier les effets de l'AVP. La prudence est recommandée lors de l'administration d'AVP en concomitance avec des salicylates.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

- Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, hémorragies gastro-intestinales et/ou ulcérations.
- Auditifs : acouphènes, vertiges, pertes auditives.
- Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, purpura, anémie.
- Dermatologiques et hypersensibilité : urticaire, angioedème, prurit, diverses éruptions cutanées, asthme et anaphylaxie.
- Divers : hépatotoxicité aiguë réversible, confusion mentale, somnolence, transpiration et soif.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

### Symptômes

En cas de surdosage léger, les symptômes comprennent une respiration rapide et profonde, des nausées, des vomissements (entraînant de l'alcalose), une hyperpnée, des vertiges, des acouphènes, des rougeurs, de la transpiration, de la soif et de la 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 l'insuffisance respiratoire.

### Traitement

Le traitement est essentiellement un traitement symptomatique et de soutien. Administrer de l'eau, l'antidote universel et retirer par lavage gastrique ou par vomissement provoqué. Forcer le patient à boire du liquide (p. ex. : bouillon salé) pour pallier à 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 y a une hémorragie évidente. L'hémodialyse a été utilisée avec succès.

Une dépression respiratoire pourrait nécessiter une ventilation artificielle avec de l'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 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.

## **DOSAGE 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 8 comprimés de 500 mg, ou 6 comprimés de 650 mg ou 4 comprimés de 975 mg.

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

Enfants : seulement tel que prescrit par un médecin.

### **Analgésique; antipyrétique**

Les patients doivent être prévenus qu'ils ne doivent 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. Idéalement, le traitement au salicylate doit être surveillé par des dosages périodiques des concentrations de salicylate dans le sang. Si ceci n'est pas possible, l'apparition de symptômes auditifs sous la forme d'acouphènes ou de surdité est acceptable comme un signe indiquant la dose maximale tolérée de salicylate.

Chez l'adulte, la dose moyenne à laquelle les acouphènes se développent 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 posologique continu de 0,65 g quatre fois par jour est considéré comme le traitement minimum pour les adultes. ENTROPHEN doit être administré quatre fois par jour. Pour ressentir les effets du médicament la nuit et le matin, la dernière dose doit être administrée à l'heure du coucher.

Une fois la dose de maintien établie, ENTROPHEN 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 des 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 de ce type chez l'enfant, la pratique courante consiste à administrer 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 divisées pour soulager la douleur, l'enflure et la fièvre.

### **Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire**

Patients atteints d'angine instable ou ayant déjà eu un infarctus du myocarde: 325 mg par jour ou à tous les 2 jours, dépendant des besoins individuels du patient tel que recommandé par le médecin. Traitement à suivre de façon indéfini.

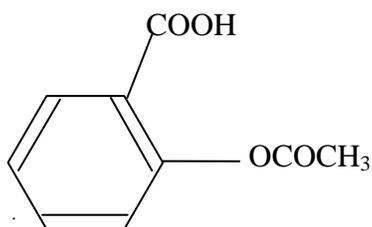
Patients à risque de récurrence d'accident ischémique transitoire (AIT) et pour la prévention secondaire des infarctus cérébraux athérombotiques: 325 mg par jour ou à tous les 2 jours, dépendant des besoins individuels du patient tel que recommandé par le médecin. Traitement à suivre de façon indéfini.

## INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commercial : ENTROPHEN  
Nom usuel/commun: acide acétylsalicylique (AAS)  
Nom chimique: acétate d'acide salicylique

Formule développée de l'acide acétylsalicylique :



Formule moléculaire :  $C_9H_8O_4$

Poids moléculaire : 180,16

## DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Comprimés ENTROPHEN ECT 975 mg à enrobage entérique contenant 975 mg d'acide acétylsalicylique. Comprimés pelliculés, ovales, jaunes pâles, portant l'écriture ENTROPHEN 975 mg écrite en noir sur un côté. Fournis dans des flacons de 50 (flacons sécurisés pour les enfants), 100 et 500 (formats d'officine seulement).

Comprimés ENTROPHEN ECT 650 mg à enrobage entérique contenant 650 mg d'acide acétylsalicylique. Comprimés pelliculés, ovales, oranges. Fournis dans des flacons de 50, 100 (flacon sécurisé pour les enfants) et 1000 (format d'officine seulement).

Caplets ENTROPHEN 650 mg CAPLET ECT à enrobage entérique contenant 650 mg d'acide acétylsalicylique. Caplets pelliculés en forme de capsule, oranges. Fournis dans des flacons de 100 (flacon sécurisé pour les enfants).

Comprimés ENTROPHEN ECT 500 mg à enrobage entérique contenant 500 mg d'acide acétylsalicylique. Comprimés pelliculés, ovales, roses, portant l'écriture ENTROPHEN 500 mg écrite en noir sur un côté. Fournis dans des flacons de 100 (flacon sécurisé pour les enfants).

Comprimés ENTROPHEN 325 MG TABLETS à enrobage entérique contenant 325 mg d'acide acétylsalicylique. Comprimés pelliculés, ronds, bruns. Fournis dans des flacons de 100 (flacon sécurisé pour les enfants) et 1000 (format d'officine seulement).

Comprimés ENTROPHEN 325 MG CAPLETS à enrobage entérique contenant 325 mg d'acide acétylsalicylique. Caplets pelliculés en forme de capsule, jaunes. Fournis dans des flacons de 100 (flacon sécurisé pour les enfants).

### **Composition**

Liste des ingrédients non médicinaux :

**Comprimés de 325 mg:** cellulose microcristalline, gomme de guar, amidon de maïs, huile végétale hydrogénée de type I, laurylsulfate de sodium, eau purifiée, copolymère d'acide méthacrylique de type C, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle, silice, bicarbonate de sodium, polyéthylèneglycol de tristéarate de sorbitanne, polydiméthylsiloxane, silice méthylée, méthylcellulose, alcool de polyvinyle, polyéthylèneglycol, substrat d'aluminium FD&C jaune n° 6, substrat d'aluminium FD&C rouge n° 40, lécithine, substrat d'aluminium FD&C bleu n° 1

**Caplets de 325 mg:** cellulose microcristalline, gomme de guar, amidon de maïs, huile végétale hydrogénée de type I, laurylsulfate de sodium, eau purifiée, copolymère d'acide méthacrylique de type C, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle, silice, bicarbonate de sodium, polyéthylèneglycol tristéarate de sorbitanne, polydiméthylsiloxane, silice méthylée, méthylcellulose, alcool de polyvinyle, polyéthylèneglycol, lécithine, oxyde de fer jaune.

**Comprimés de 500 mg :** cellulose microcristalline, gomme de guar, amidon de maïs, huile végétale hydrogénée de type I, laurylsulfate de sodium, eau purifiée, copolymère d'acide méthacrylique, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle, silice, bicarbonate de sodium, polyéthylèneglycol de tristéarate de sorbitanne, polydiméthylsiloxane, silice méthylée,

méthylcellulose, alcool de polyvinyle, polyéthylèneglycol, substrat d'aluminium FD&C rouge n° 40, lécithine.

**Comprimés et caplets de 650 mg :** cellulose microcristalline, gomme de guar, amidon de maïs, huile végétale hydrogénée de type I, laurylsulfate de sodium, eau purifiée, copolymère d'acide méthacrylique, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle, silice, bicarbonate de sodium, polyéthylèneglycol de tristéarate de sorbitanne, polydiméthylsiloxane, silice méthylée, méthylcellulose, alcool de polyvinyle, polyéthylèneglycol, substrat d'aluminium FD&C jaune n° 6, lécithine.

**Comprimés de 975 mg :** oxyde de fer noir, cire de carnauba, acétophtalate de cellulose, amidon de maïs, phthalate de diéthyle, gomme de guar, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, sucrose, substrat d'aluminium jaune orangé, dioxyde de titane.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

## INFORMATIONS POUR LE PATIENT

### ENTROPHEN

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

#### DESCRIPTION

##### QUE CONTIENT ENTROPHEN

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

##### QUELLE EST L'ACTION D'ENTROPHEN

Les comprimés et caplets enrobés ENTROPHEN possèdent les caractéristiques suivantes :

##### Action

Les comprimés et les caplets enrobés ENTROPHEN contiennent de l'AAS. La pratique clinique a établi la capacité de l'AAS dans le soulagement des douleurs associées à des conditions telles que les douleurs corporelles mineures, les douleurs musculaires, articulaires et les maux de dos.

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

L'enrobage entérique spécial d'ENTROPHEN 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.

##### Délai d'action

Étant donné que les comprimés et les caplets enrobés ENTROPHEN 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 ENTROPHEN

ENTROPHEN est indiqué pour le soulagement des maux et des douleurs mineurs, notamment les douleurs inflammatoires associées à l'arthrite et aux rhumatismes. ENTROPHEN peut être utilisé pour traiter les maux de dos, la douleur reliée à une bursite, les douleurs au genou, les douleurs musculaires ou articulaires, les douleurs lombaires et l'épicondylite latérale du coude (coude du joueur du tennis). Il est également utile pour soulager les douleurs et les maux associés au rhume.

## **COMMENT PRENDRE ENTROPHEN**

### **ADULTES**

Les comprimés et les caplets doivent être avalés entiers, avec 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 une surdose. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si une intervention chirurgicale est planifiée, y compris une chirurgie dentaire, dans les 5 à 7 jours suivant la prise d'AAS ou de comprimés ou de caplets enrobés ENTROPHEN, 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 ENTROPHEN aux enfants ou adolescents qui présentent des symptômes de varicelle ou de 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 PHARMACIEN À PROPOS D'ENTROPHEN**

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

- allergie aux salicylates ou asthme
- durant la grossesse ou lors de l'allaitement
- si vous avez des problèmes d'estomac, ulcère gastroduodéal, maladie du foie sévère ou goutte, des antécédents d'anomalie de la coagulation sanguine ou si vous prenez des médicaments anticoagulants
- la prise d'AAS n'est pas recommandée pendant les 5 à 7 jours avant une intervention chirurgicale ou en cas d'anémie sévère
- la prise d'autres médicaments contenant des salicylates ou de l'acétaminophène, des médicaments anti-inflammatoires, des anticonvulsants, des antidiabétiques ou des médicaments contre la goutte.

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

Les comprimés et les caplets enrobés ENTROPHEN peuvent 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;
- éruptions cutanées, urticaire ou démangeaisons;
- difficultés respiratoires.

## QUE FAIRE EN CAS DE SURDOSE

EN CAS DE SURDOSAGE ACCIDENTEL OU SOUPÇONNÉ, CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN, UN CENTRE ANTIPOISON OU LE SERVICE D'URGENCE D'UN HÔPITAL, MÊME EN L'ABSENCE DE SYMPTÔMES.

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

## DESCRIPTION

Comprimés ou caplets à enrobage entérique portant le nom et de la puissance du produit exprimée en mg, qui sont imprimés en noir.

REGULAR STRENGTH ENTROPHEN <sup>MD</sup>	EXTRA STRENGTH ENTROPHEN <sup>MD</sup>	SUPER EXTRA STRENGTH ENTROPHEN <sup>MD</sup> 10	MAXIMUM STRENGTH ENTROPHEN <sup>MD</sup> 15
comprimés et caplets de 325 mg	comprimés de 500 mg	comprimés et caplets de 650 mg	comprimés de 975 mg
<i>Dose habituelle</i> 1-2 comprimés ou caplets toutes les quatre heures	<i>Dose habituelle</i> 1-2 comprimés toutes les quatre heures	<i>Dose habituelle</i> 1 comprimé ou caplet toutes les quatre heures	<i>Dose habituelle</i> 1 comprimé toutes les six heures
Dose maximale quotidienne (4000 mg par jour) 12 comprimés/caplets	Dose maximale quotidienne (4000 mg par jour) 8 comprimés	Dose maximale quotidienne (4000 mg par jour) 6 comprimés/caplets	Dose maximale quotidienne (4000 mg par jour) 4 comprimés
Pour traitement à faible dose d'AAS. Pour soulager les maux et douleurs modérés dus aux douleurs musculaires et articulaires.	Pour soulager les maux et douleurs modérés dus aux maux de dos, les douleurs musculaires et/ou articulaires.	Pour soulager les douleurs articulaires modérées causées par l'arthrite et les blessures sportives.	Pour soulager les douleurs articulaires modérées causées par l'arthrite et les rhumatismes.

La Monographie du produit est fournie sur demande aux pharmaciens et médecins.

## ENTROPHEN

### **Comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée, 325 mg, USP POUR TRAITEMENT PRÉVENTIF À LONG TERME PAR L'AAS**

Ce dépliant vous donne de l'information importante sur ENTROPHEN enrobé et comment l'utiliser comme traitement préventif à long terme par l'AAS. Veuillez lire attentivement avant d'utiliser ce médicament.

#### **POURQUOI MON MÉDECIN RECOMMANDE ENTROPHEN**

- Différent de d'autres régimes posologiques pour des conditions tels que l'arthrite, votre docteur recommande le régime posologique à faible dose d'AAS d'ENTROPHEN pour un traitement préventif à long terme pour adultes effectué sous surveillance médicale. Suivez les instructions de votre médecin sur la façon de prendre cette médication. Contactez votre médecin si vous avez des questions à propos de votre traitement ou de votre condition.
- ENTROPHEN enrobé a une formulation spéciale d'AAS (acide acétylsalicylique) recommandée par votre médecin pour votre condition.

#### **COMMENT L'ENROBAGE SPÉCIALEMENT FORMULÉ D'ENTROPHEN FONCTIONNE**

- L'enrobage entérique spécial d'ENTROPHEN 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 JE DEVRAIS PRENDRE CETTE MÉDICATION**

Il est très important que vous preniez ce médicament tel que prescrit par votre médecin. Ne prenez pas ce médicament avant d'avoir vu votre médecin.

**Dosage pour adultes:** 1 comprimé (325 mg) par jour ou à tous les 2 jours, dépendant des besoins individuels du patient et tel que recommandé par le médecin. Traitement à suivre de façon indéfinie sous la supervision d'un médecin. Les comprimés et les caplets doivent être avalés entiers, avec un grand verre d'eau (250 mL); ils ne doivent pas être écrasés ni brisés. Suivez les instructions de votre médecin concernant les changements à faire dans votre style de vie, tel que la diète et l'exercice. Il est dangereux de dépasser la dose maximale recommandée à moins d'avis contraire du médecin.

#### **Y A-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme tous les médicaments, l'AAS peut causer occasionnellement des effets non désirés. Un médecin devrait être contacté si vous développez une des réactions suivantes durant le 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;
- éruptions cutanées, urticaire ou démangeaisons;
- difficultés respiratoires.

#### **QUE DEVRAIS-JE SAVOIR AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT**

Votre médecin aura considéré votre condition spécifique avant de recommander le régime thérapeutique préventif d'ENTROPHEN. Il est important de tenir votre médecin informé de tous les détails concernant votre santé, votre style de vie et vos médicaments. Si vous avez oublié d'informer votre médecin à propos de ce qui suit, appelez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament:

- allergie aux salicylates ou asthme
- grossesse ou allaitement
- si vous avez des problèmes d'estomac, ulcère gastroduodéal, maladie du foie sévère ou goutte
- des antécédents d'anomalie de la coagulation sanguine ou si vous prenez des médicaments anticoagulants
- la prise d'AAS n'est pas recommandée pendant les 5 à 7 jours avant une intervention chirurgicale ou en cas d'anémie sévère
- la prise d'autres médicaments contenant des salicylates ou de l'acétaminophène, des médicaments anti-inflammatoires, des anticonvulsants, des antidiabétiques ou des médicaments contre la goutte.

### **QUE DEVRAIS-JE FAIRE EN CAS DE SURDOSE**

En cas de surdosage accidentel ou soupçonné, contactez immédiatement un médecin, un centre antipoison ou le service d'urgence d'un hôpital, même en l'absence de symptômes.

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 rapide ou profonde inhabituelle, 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 une surdose. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si une intervention chirurgicale est planifiée, y compris une chirurgie dentaire, dans les 5 à 7 jours suivant la prise d'AAS ou de comprimés ou de caplets enrobés ENTROPHEN, 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 pendant le traitement à l'AAS pourrait augmenter le risque de développer une hémorragie gastro-intestinale.

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

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

ENTROPHEN est disponible en comprimés et en caplets.

Ingrédient médicinal: Acide acétylsalicylique 325 mg

La monographie de produit est disponible aux médecins et aux pharmaciens sur demande.

## PHARMACOLOGIE

L'absorption de 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 du salicylate; 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 C14 (Milne, 1963) ont montré qu'en moyenne que le salicylate 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 de 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 de 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 anticorps-antigènes, l'inhibition de la sécrétion in vitro de l'histamine induite par les antigènes et la stabilisation de la perméabilité capillaire en présence 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 l'agrégation plaquettaire peuvent être obtenues 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 retardé de 48 à 72 heures (Jakubowski, 1985). Il a également été démontré 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 à des doses de 325-1500 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

DL<sub>50</sub>

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

ESPÈCES	VOIE D'ADMINISTRATION	DL50 (mg/kg)
Souris	P.O.	700-1100
Rats	P.O.	800-2000
Lapins	P.O.	1000-1800
Chiens	I.V.	681
Souris	I.P.	420

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.

Les symptômes produits chez les rats par des doses de cet ordre incluent 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 à l'intérieur d'un jour étaient dus à des convulsions tonic-cloniques et à une insuffisance respiratoire.

Les changements respiratoires induits par les salicylates ont été en partie dus à leur influence métabolique sur la consommation 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 provoqués 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 (DL<sub>min</sub>) 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 des périodes prolongées. Toutes les doses ont eu des effets néfastes sur la durée de survie moyenne, le nombre de souriceaux et le nombre de jeunes élevés jusqu'à l'âge de 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 rats immatures 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, sulfipyrazone, 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.