

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AGGRENIX**<sup>®</sup>

Capsules de dipyridamole/acide acétylsalicylique

Dipyridamole à libération prolongée à 200 mg/acide acétylsalicylique (AAS) à libération  
immédiate à 25 mg

AGENT ANTIPLAQUETTAIRE

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée  
5180 South Service Road  
Burlington, Ontario  
L7L 5H4

Date de révision :  
11 août 2015

Numéro CCDS : 0010-09

**Numéro de contrôle de la présentation : 184412**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	15
SURDOSAGE .....	16
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>21</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ÉTUDES CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR.....</b>	<b>39</b>

**Pr AGGRENOX®**  
Capsules de dipyridamole/acide acétylsalicylique  
Dipyridamole à libération prolongée à 200 mg/acide acétylsalicylique (AAS) à libération  
immédiate à 25 mg

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique</b>
Orale	Capsules, 200 mg/25 mg	Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acide stéarique, acide tartrique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, diméthicone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, gomme arabique, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose, povidone, stéarate d'aluminium, sucrose, talc et triacétine. La coque de la capsule contient de la gélatine, de l'oxyde de fer rouge et jaune, du dioxyde de titane et de l'eau.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

AGGRENOX est indiqué pour :

- la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients qui ont déjà eu un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT).

**Enfants (moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'AGGRENOX chez les enfants n'ont pas été évaluées. Par conséquent, AGGRENOX ne devrait pas être utilisé chez les enfants.

L'AAS ne devrait pas être utilisé chez les enfants ou adolescents pour traiter des infections virales, accompagnées ou non de fièvre, en raison du risque de syndrome de Reye associé à l'utilisation d'AAS en présence de certaines maladies virales.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou aux ingrédients ou aux composants du contenant. Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie du produit.
- Comme AGGRENOX contient de l'AAS, l'utilisation de ce produit est contre-indiquée chez les

patients ayant une allergie connue aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et ceux présentant le syndrome d'asthme, une rhinite et des polypes nasaux.

- Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au fructose et/ou au galactose (p. ex., galactosémie) ne devraient pas prendre ce médicament. Une capsule d'AGGRENOX renferme 53 mg de lactose et 11,3 mg de sucrose, pour un total de 106 mg de lactose et de 22,6 mg de sucrose par dose quotidienne maximale recommandée.
- Patients présentant un ulcère gastro-intestinal en évolution ou des troubles hémorragiques.
- Patientes au dernier trimestre de leur grossesse.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'administration concomitante d'AGGRENOX avec certains AINS utilisés à des fins analgésiques et/ou anti-inflammatoires n'est PAS recommandée en raison de l'absence de preuves quant aux bienfaits synergiques et au risque de réactions additives. L'administration de certains AINS à des patients qui prennent AGGRENOX peut augmenter le risque d'effets indésirables graves de nature cardiovasculaire ainsi que d'effets secondaires gastro-intestinaux ([voir Interactions médicament-médicament, AINS](#)).

L'ibuprofène peut influencer l'effet antiplaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique. L'administration quotidienne prolongée d'ibuprofène peut diminuer l'efficacité de l'AAS utilisé à des fins de prévention d'AVC, et n'est donc pas recommandée avec la prise d'AGGRENOX (voir Interactions médicament-médicament, Ibuprofène). Les professionnels de la santé devraient informer les patients de l'utilisation occasionnelle appropriée de l'ibuprofène et d'AGGRENOX.

### Généralités

#### ALCOOL

Les patients qui consomment plus de trois boissons alcoolisées par jour devraient être informés du risque d'hémorragie associé à la consommation chronique et excessive d'alcool pendant le traitement par AGGRENOX en raison de l'AAS contenu dans ce produit.

Si un patient doit subir une chirurgie, on devrait envisager l'arrêt d'AGGRENOX pendant 10 jours avant la chirurgie afin que son effet s'estompe.

Toute céphalée ou migraine qui pourrait survenir particulièrement au début du traitement par AGGRENOX ne devrait pas être traitée à l'aide de doses analgésiques d'acide acétylsalicylique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [Option thérapeutique possible en cas de maux de tête intolérables](#)).

#### ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES MAJEURS

Comme avec tout agent antiplaquettaire pouvant causer une hémorragie, l'emploi d'AGGRENOX peut augmenter le risque d'hémorragie, plus spécifiquement les hémorragies cutanées, gastro-intestinales et intracérébrales.

La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent un médicament concomitant pouvant accroître le risque d'hémorragie, tel que tout anticoagulant, antiplaquettaire, inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou l'anagrélide (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En raison du risque d'hémorragie comme c'est le cas avec tout autre antiplaquettaire, AGGRENOX

devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque plus élevé d'hémorragie et ces patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe d'hémorragie, y compris l'hémorragie occulte. Chez les patients ayant récemment subi un accident ischémique transitoire (AIT) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) et donc prédisposés aux événements ischémiques, il a été démontré que AGGRENOX augmente l'incidence d'événements hémorragiques majeurs et d'AVC hémorragiques (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Étant donné que ce médicament renferme de l'AAS, l'association d'AGGRENOX avec des corticostéroïdes peut augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

#### **CARCINOGENÈSE**

Au cours d'études sur la carcinogenèse menées auprès de rats et de souris ayant reçu l'association de dipyridamole et d'AAS à un rapport de 1:6 pendant 125 et 105 semaines, respectivement, aucun effet tumorigène significatif n'a été observé aux doses maximales de 450 mg/kg (équivalent à une fraction de 75 mg/kg de dipyridamole, soit 9 fois la dose maximale quotidienne recommandée en mg/kg chez l'humain [ou 1,5 à 2,1 fois la dose recommandée en mg/m<sup>2</sup>] pour une personne de 50 kg), et de 375 mg/kg d'AAS, c.-à-d. 375 fois la dose maximale quotidienne recommandée en mg/kg chez l'humain (ou 58 à 83 fois la dose recommandée en mg/m<sup>2</sup>) pour une personne de 50 kg.

### **Cardiovasculaire**

AGGRENOX doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de coronaropathie grave (p. ex., angor instable ou infarctus du myocarde récent) en raison de l'effet vasodilatateur du dipyridamole. Chez les patients présentant une coronaropathie sous-jacente et recevant du dipyridamole, les douleurs thoraciques peuvent s'aggraver. Les patients traités par AGGRENOX ne doivent pas recevoir de dipyridamole par voie intraveineuse. Si une épreuve d'effort avec l'emploi de dipyridamole par voie intraveineuse est considérée nécessaire pour dépister une coronaropathie, le traitement par AGGRENOX doit être interrompu vingt-quatre (24) heures avant l'épreuve, autrement la sensibilité de l'épreuve d'effort par voie intraveineuse pourrait être limitée.

Chez les patients ayant déjà eu un AVC ou un AIT pour lesquels l'AAS est indiqué dans le but de prévenir un deuxième infarctus du myocarde (IM) ou l'angine de poitrine, il n'a pas été démontré que la dose d'AAS contenue dans AGGRENOX assurait un traitement adéquat pour ces maladies cardiaques.

### **Gastro-intestinal**

#### **ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL**

Les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ne devraient pas utiliser AGGRENOX étant donné que l'AAS contenu dans ce produit peut entraîner une irritation de la muqueuse gastrique et une hémorragie.

Les effets secondaires gastro-intestinaux comprennent les douleurs gastriques, les brûlures d'estomac, les nausées, les vomissements, la diarrhée et toute hémorragie gastro-intestinale. Bien que des symptômes gastro-intestinaux bénins, tels que la dyspepsie, soient courants et puissent survenir pendant le traitement, les médecins devraient faire preuve de vigilance afin de détecter tout signe d'ulcération ou d'hémorragie, et ce, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux antérieurs. Les médecins devraient renseigner leurs patients sur les signes et symptômes d'effets secondaires gastro-intestinaux et les mesures à prendre dans un tel cas.

### **Hématologique**

AGGRENOX devrait être administré avec prudence chez les patients souffrant de troubles

hématologiques héréditaires (hémophilie) ou acquis (maladie hépatique ou carence en vitamine K) étant donné que même de faibles doses d'AAS peuvent inhiber la fonction plaquettaire et prolonger le temps de saignement.

### **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**

Étant donné qu'AGGRENEX renferme de l'AAS, ce médicament devrait être évité chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

Un petit nombre de cas démontrant que le dipyridamole non conjugué s'incorporait aux calculs biliaires à un degré variable (jusqu'à 70 % du poids sec du calcul biliaire) a été signalé. Ces patients étaient tous âgés, présentant des signes d'angiocholite ascendante et prenaient du dipyridamole par voie orale depuis de nombreuses années. Aucune donnée n'indique que le dipyridamole était le facteur à l'origine de la formation de calculs biliaires chez ces patients. Il est possible qu'une déglucuronisation bactérienne du dipyridamole conjugué dans la bile soit le mécanisme responsable de la présence de dipyridamole dans les calculs biliaires.

### **MYASTHÉNIE**

Le composant dipyridamole peut contrecarrer l'effet anticholinestérasique des inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les patients atteints de myasthénie, il pourrait être nécessaire d'ajuster le traitement par inhibiteur de la cholinestérase suivant des changements au schéma posologique d'AGGRENEX (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Rénal**

Comme AGGRENEX contient de l'AAS, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire inférieur à 10 mL/min).

### **Fonction sexuelle/Reproduction**

Aucune étude n'a été menée pour établir les effets sur la fertilité chez l'humain. Dans le cadre d'études précliniques sur le dipyridamole, aucune altération de la fertilité n'a été observée. L'AAS inhibe l'ovulation chez la rate (voir [TOXICOLOGIE](#)).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte n'a été menée avec AGGRENEX. Étant donné que les résultats d'études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réaction chez l'humain, AGGRENEX ne devrait être utilisé au cours des deux premiers trimestres de la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient le risque possible pour le fœtus. En raison de l'AAS contenu dans AGGRENEX, ce produit ne devrait pas être prescrit au cours du dernier trimestre de la grossesse.

**Femmes qui allaitent :** Le dipyridamole et l'AAS sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsque AGGRENEX est administré à une femme qui allaite. AGGRENEX ne devrait être administré aux mères qui allaitent que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nouveau-né.

**Enfants (moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'AGGRENEX chez les enfants n'ont pas été évaluées. Par conséquent, AGGRENEX ne devrait pas être utilisé chez les enfants.

L'AAS ne devrait pas être utilisé chez les enfants ou adolescents pour traiter des infections virales, accompagnées ou non de fièvre, en raison du risque de syndrome de Reye associé à l'utilisation d'AAS en

présence de certaines maladies virales.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

L'AAS a été associé à une élévation des enzymes hépatiques, de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, une hyperkaliémie, une protéinurie et un temps de saignement prolongé. Au cours d'une étude de 24 mois (ESPS-2), les patients traités par AGGRENOX ont présenté une baisse (changement moyen par rapport à la valeur de départ) de l'hémoglobine de 0,25 g/dl, de l'hématocrite de 0,75 % et de la numération érythrocytaire de  $0,13 \times 10^6/\text{mm}^3$ .

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets médicamenteux indésirables**

Deux études d'envergure (ESPS-2, PRoFESS) menées auprès d'un total de 26 934 patients, dont 11 831 ont reçu AGGRENOX (ESPS-2 : 1 650; PRoFESS : 10 055) ont été utilisées pour définir le profil d'innocuité d'AGGRENOX. L'étude ESPS-2 a duré 24 mois, alors que l'étude PRoFESS a duré 2,5 ans. Ces données s'ajoutent aux données tirées de la pharmacovigilance pour AGGRENOX.

Les événements indésirables graves signalés dans les études cliniques contrôlées comprenaient les troubles hémorragiques, les troubles de la coagulation, les troubles gastro-intestinaux, la syncope, la céphalée et l'hypotension. Des événements hémorragiques (hémorragie majeure, hémorragie intracrânienne et hémorragie gastro-intestinale) ont été signalés chez des patients traités par AGGRENOX dans les deux études. Dans le cadre de l'étude PRoFESS, des événements hémorragiques majeurs ont été signalés chez 4,1 % des patients du groupe AGGRENOX et 3,6 % des patients traités par clopidogrel, Une hémorragie intracrânienne a été rapportée chez 1,4 % des patients traités par AGGRENOX et 1,0 % des patients du groupe clopidogrel (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les réactions indésirables signalées le plus couramment étaient les étourdissements, la dyspepsie, la douleur abdominale, l'anémie, l'hypersensibilité, l'aggravation des symptômes de coronaropathie, l'épistaxis, l'hémorragie gastro-intestinale, la céphalée, la myalgie, les vomissements et la nausée. Les manifestations ayant entraîné le plus souvent l'abandon du traitement par AGGRENOX étaient la céphalée, les vomissements et la nausée.

### **Réactions indésirables observées durant les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **ESPS-2**

Une étude multicentrique à double insu et randomisée de 24 mois (ESPS-2) a été menée afin de comparer l'efficacité et l'innocuité d'AGGRENOX à celles d'un placebo, du dipyridamole à libération prolongée seul et de l'AAS seul. L'étude a été menée auprès de 6602 patients (hommes et femmes) ayant eu un AVC ischémique ou un accident ischémique transitoire dans les trois mois précédant la randomisation. Dans l'étude ESPS-2, le taux d'abandon du traitement en raison de manifestations indésirables était de 27,8 % pour AGGRENOX, de 28,2 % pour le dipyridamole à libération prolongée, de 23,2 % pour l'AAS

et de 23,7 % pour le placebo.

Le Tableau 1 présente les manifestations indésirables signalées par plus de 1 % des patients traités par AGGRENOX dont l'incidence était également supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo.

Tableau 1 : INCIDENCE DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES DANS L'ÉTUDE ESPS-2 SIGNALÉES PAR > 1 % DES PATIENTS DURANT LE TRAITEMENT PAR AGGRENOX ET DONT L'INCIDENCE ÉTAIT SUPÉRIEURE À CELLE OBSERVÉE AVEC LE PLACEBO

	Groupe de traitement			
	AGGRENOX	DP-LP seul	AAS seul	Placebo
<b>Nombre total de patients</b>	<b>N=1650</b>	<b>N=1654</b>	<b>N=1649</b>	<b>N=1649</b>
<b>Nombre total de patients (%) présentant au moins une manifestation indésirable avec le traitement</b>	<b>1319 (79,9 %)</b>	<b>1305 (78,9 %)</b>	<b>1323 (80,2 %)</b>	<b>1304 (79,1 %)</b>
<b>Système organique / Terme préféré</b>				
<b>Toute hémorragie** Gravité de l'hémorragie***</b>				
Bénigne	84 (5,1 %)	53 (3,2 %)	82 (5,0 %)	52 (3,2 %)
Modérée	33 (2,0 %)	18 (1,1 %)	33 (2,0 %)	15 (0,9 %)
Grave	23 (1,4 %)	4 (0,2 %)	19 (1,2 %)	5 (0,3 %)
Mortelle	4 (0,2 %)	2 (0,1 %)	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)
<b>Organisme entier – Troubles généraux</b>				
Douleur	105 (6,4 %)	88 (5,3 %)	103 (6,2 %)	99 (6,0 %)
Fatigue	95 (5,8 %)	93 (5,6 %)	97 (5,9 %)	90 (5,5 %)
Douleur dorsale	76 (4,6 %)	77 (4,7 %)	74 (4,5 %)	65 (3,9 %)
Blessure accidentelle	42 (2,5 %)	24 (1,5 %)	51 (3,1 %)	37 (2,2 %)
Malaise	27 (1,6 %)	23 (1,4 %)	26 (1,6 %)	22 (1,3 %)
Asthénie	29 (1,8 %)	19 (1,1 %)	17 (1,0 %)	18 (1,1 %)
Syncope	17 (1,0 %)	13 (0,8 %)	16 (1,0 %)	8 (0,5 %)
<b>Troubles cardio-vasculaires - Généraux</b>				
Insuffisance cardiaque	26 (1,6 %)	17 (1,0 %)	30 (1,8 %)	25 (1,5 %)
<b>Troubles du système nerveux central et périphérique</b>				
Céphalées	647 (39,2 %)	634 (38,3 %)	558 (33,8 %)	543 (32,9 %)
Convulsions	28 (1,7 %)	15 (0,9 %)	28 (1,7 %)	26 (1,6 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Dyspepsie	303 (18,4 %)	288 (17,4 %)	299 (18,1 %)	275 (16,7 %)
Douleur abdominale	289 (17,5 %)	255 (15,4 %)	262 (15,9 %)	239 (14,5 %)

Nausées	264 (16,0 %)	254 (15,4 %)	210 (12,7 %)	232 (14,1 %)
Diarrhée	210 (12,7 %)	257 (15,5 %)	112 (6,8 %)	161 (9,8 %)
Vomissements	138 (8,4 %)	129 (7,8 %)	101 (6,1 %)	118 (7,2 %)
Hémorragie rectale	26 (1,6 %)	22 (1,3 %)	16 (1,0 %)	13 (0,8 %)
	<b>Groupe de traitement</b>			
	<b>AGGRENOX</b>	<b>DP-LP seul</b>	<b>AAS seul</b>	<b>Placebo</b>
<b>Nombre total de patients</b>	<b>N=1650</b>	<b>N=1654</b>	<b>N=1649</b>	<b>N=1649</b>
Méléna	31 (1,9 %)	10 (0,6 %)	20 (1,2 %)	13 (0,8 %)
Hémorroïdes	16 (1,0 %)	13 (0,8 %)	10 (0,6 %)	10 (0,6 %)
Hémorragie gastro-intestinale	20 (1,2 %)	5 (0,3 %)	15 (0,9 %)	7 (0,4 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques</b>				
Arthralgie	91 (5,5 %)	75 (4,5 %)	91 (5,5 %)	76 (4,6 %)
Arthrite	34 (2,1 %)	25 (1,5 %)	17 (1,0 %)	19 (1,2 %)
Arthrose	18 (1,1 %)	22 (1,3 %)	13 (0,8 %)	14 (0,8 %)
Myalgie	20 (1,2 %)	16 (1,0 %)	11 (0,7 %)	11 (0,7 %)
<b>Néoplasme</b>				
Néoplasme (NSA)	28 (1,7 %)	16 (1,0 %)	23 (1,4 %)	20 (1,2 %)
<b>Troubles des plaquettes, de la coagulation et hémorragiques</b>				
Hémorragie (NSA)	52 (3,2 %)	24 (1,5 %)	46 (2,8 %)	24 (1,5 %)
Épistaxis	39 (2,4 %)	16 (1,0 %)	45 (2,7 %)	25 (1,5 %)
Purpura	23 (1,4 %)	8 (0,5 %)	9 (0,5 %)	7 (0,4 %)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Amnésie	39 (2,4 %)	40 (2,4 %)	57 (3,5 %)	34 (2,1 %)
Confusion	18 (1,1 %)	9 (0,5 %)	22 (1,3 %)	15 (0,9 %)
Anorexie	19 (1,2 %)	17 (1,0 %)	10 (0,6 %)	15 (0,9 %)
Somnolence	20 (1,2 %)	13 (0,8 %)	18 (1,1 %)	9 (0,5 %)
<b>Troubles des globules rouges</b>				
Anémie	27 (1,6 %)	16 (1,0 %)	19 (1,2 %)	9 (0,5 %)
<b>Troubles de l'appareil respiratoire</b>				
Toux	25 (1,5 %)	18 (1,1 %)	32 (1,9 %)	21 (1,3 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	16 (1,0 %)	9 (0,5 %)	16 (1,0 %)	14 (0,8 %)

Remarque : DP-LP = dipyridamole à libération prolongée à 400 mg/jour; AAS = acide acétylsalicylique à 50 mg/jour.

Remarque : Schéma posologique bid pour tous les traitements.

\*\* Hémorragie à tout site rapportée pendant le suivi et dans les 15 jours suivant un AVC ou l'arrêt du traitement.

\*\*\* Gravité de l'hémorragie : bénigne = n'a nécessité aucun traitement spécial; modérée = a nécessité un traitement spécifique, mais pas de transfusion de sang; grave = a nécessité une transfusion de sang.

Remarque : NSA = non spécifié autrement

### **Réactions indésirables moins courantes observées dans les études cliniques (< 1 %)**

Les réactions indésirables survenues chez moins de 1 % des patients traités par AGGRENOX au cours de l'étude ESPS-2 et possiblement associées au dipyridamole ou à l'AAS sont indiquées ci-dessous.

**Organisme entier** : réaction allergique, fièvre

**Cardio-vasculaire** : hypotension, bouffées de chaleur

**Système nerveux central** : coma, paresthésie

**Gastro-intestinal** : gastrite, ulcération et perforation

**Troubles auditifs et vestibulaires** : acouphène et surdité. Les patients présentant une perte auditive des fréquences aiguës peuvent avoir de la difficulté à percevoir l'acouphène. Chez ces patients, l'acouphène ne peut pas être utilisé à titre de signe clinique de salicylisme.

**Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques** : tachycardie, palpitations, arythmie, tachycardie supraventriculaire

**Troubles hépatiques et des voies biliaires** : calculs biliaires, ictère, fonction hépatique anormale

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : hyperglycémie, soif

**Troubles des plaquettes, de la coagulation et hémorragiques** : hématome, saignement gingival, hémorragie cérébrale, intracrânienne et sous-arachnoïdienne

*Remarque* : Un cas de pancytopenie a été signalé par un patient du groupe AGGRENOX. Ce patient s'est rétabli sans qu'il ait été nécessaire d'interrompre le traitement par AGGRENOX.

**Troubles psychiatriques** : agitation

**Troubles de la reproduction** : hémorragie utérine

**Troubles respiratoires** : hypernoïa, asthme, bronchospasme, hémoptysie, œdème pulmonaire

**Sens** : perte de sensibilité gustative

**Troubles de la peau et des annexes cutanés** : prurit, urticaire

**Uro-génital** : insuffisance rénale, hématurie

### **Résultats hématologiques et chimiques cliniques anormaux**

Au cours d'une étude de 24 mois (ESPS-2), les patients traités par AGGRENOX ont présenté une baisse (changement moyen par rapport à la valeur de départ) de l'hémoglobine de 0,25 g/dl, de l'hématocrite de 0,75 % et de la numération érythrocytaire de  $0,13 \times 10^6/\text{mm}^3$ .

### **Réactions indésirables observées durant la pharmacovigilance**

Les réactions indésirables additionnelles signalées dans la documentation ou les rapports spontanés d'effets secondaires postcommercialisation pour le dipyridamole ou l'AAS sont les suivantes :

**Organisme entier** : hypothermie, migraine (surtout au début du traitement), fièvre

**Cardio-vasculaire** : angine de poitrine, aggravation des symptômes de coronaropathie, tachycardie, syncope, hypotension, bouffées de chaleur, arythmie

**Système nerveux central** : œdème cérébral, étourdissements, céphalée, y compris la migraine (surtout au début du traitement), agitation, œdème cérébral, léthargie, convulsions

**Troubles oculaires** : hémorragie oculaire

**Liquide et électrolyte** : hyperkaliémie, acidose métabolique, alcalose respiratoire

**Gastro-intestinal** : pancréatite, vomissements, nausée, diarrhée, dyspepsie, ulcère gastrique, ulcère duodénal, gastrite érosive, hémorragie gastro-intestinale, douleur abdominale, ulcère gastrique perforé, ulcère duodénal perforé, méléna, hématomésose

**Troubles auditifs et vestibulaires** : perte auditive, acouphène, surdité

**Hypersensibilité** : anaphylaxie aiguë, œdème laryngé, réactions d'hypersensibilité, y compris éruption cutanée, urticaire, bronchospasme grave et œdème de Quincke, réactions anaphylactiques (surtout chez les patients asthmatiques)

**Investigations** : test de la fonction hépatique anormal, taux élevé d'acide urique (peut entraîner une crise de goutte), temps de prothrombine prolongé

**Troubles hépatiques et biliaires :** hépatite, incorporation dans les calculs biliaires, syndrome de Reye

**Musculo-squelettique :** rhabdomyolyse, myalgie

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** hypoglycémie (enfants), déshydratation, hyperglycémie, soif, hyperkaliémie, acidose métabolique, alcalose respiratoire

**Troubles psychiatriques :** confusion

**Troubles des plaquettes, de la coagulation et hémorragiques :** prolongation du temps de prothrombine, prolongation du temps de saignement, hémorragie chirurgicale (augmentation du saignement durant une chirurgie), hémorragie postopératoire (augmentation du temps de saignement après une chirurgie), coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie, thrombopénie (réduction de la numération plaquettaire), anémie, anémie due à une carence en fer en raison d'une hémorragie gastro-intestinale occulte

**Reproduction :** grossesse et travail prolongés, naissance d'enfants mort-nés, nourrissons de faible poids à la naissance, hémorragie pendant la grossesse, hémorragie post-partum, nouveau-né présentant un retard de croissance intra-utérin

**Respiratoire :** tachypnée, épistaxis, dyspnée, saignement gingival, œdème de la glotte, hyperventilation, œdème pulmonaire, tachypnée

**Troubles de la peau et des annexes cutanés :** éruptions cutanées, alopécie, œdème de Quincke, hémorragies cutanées telles que contusion, ecchymose et hématome, érythème polymorphe

**Uro-génital :** insuffisance rénale, nécrose médullaire rénale, néphrite interstitielle, protéinurie

Liste de réactions indésirables signalées avec AGGRENEX<sup>®</sup> durant des études cliniques et dans des rapports de pharmacovigilance, par ordre de fréquence :

Réactions indésirables	Fréquence
Maux de tête Étourdissements Dyspepsie	Très courantes ≥ 1/10
Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, urticaire, bronchospasme grave, œdème de Quincke)	Courantes
Anémie Hémorragie intracrânienne Migraine Aggravation des symptômes de coronaropathie (maladie des artères coronaires) Syncope Épistaxis Vomissements Hémorragie gastro-intestinale (grave) Myalgie	≥1/100 < 1/10
Hémorragie intra-oculaire (dans les yeux) Tachycardie Hypotension Bouffées de chaleur Ulcère gastrique Ulcère duodéal	Peu courantes ≥ 1/1000 < 1/100
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes) Anémie due à une carence en fer en raison d'une hémorragie gastro-intestinale occulte	Rares ≥ 1/10 000 < 1/1000

Gastrite érosive	
Hémorragie cutanée (contusion, ecchymose, hématome) Prologation du temps de saignement Hémorragie post-opératoire Hémorragie chirurgicale	Fréquence inconnue* Ces réactions indésirables n'ont pas été signalées dans des études cliniques, donc leur fréquence n'a pu être calculée.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

#### Aperçu

Lorsque AGGRENOX est administré en association avec des substances influençant la coagulation, comme des anticoagulants et des antiplaquettaires, le profil d'innocuité de ces médicaments doit être observé.

En raison du risque accru d'hémorragie, on devrait faire preuve de prudence lorsque AGGRENOX est administré en association avec de l'héparine ou de la warfarine.

Le composant dipyridamole contenu dans les capsules AGGRENOX peut accroître l'effet hypotenseur des médicaments qui réduisent la tension artérielle.

Les médicaments énumérés ci-dessous ont été identifiés en fonction de rapports d'observation d'interactions médicamenteuses ou d'études, ou d'interactions médicamenteuses possibles selon l'ampleur et la gravité de l'interaction (c.-à-d. celles qui sont considérées comme des contre-indications).

### **Tableau 2 : INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT ÉTABLIES OU POSSIBLES**

	Effet	Commentaire clinique
--	-------	----------------------

Les interactions médicamenteuses suivantes sont associées au dipyridamole contenu dans AGGRENOX :

ADÉNOSINE	Il a été rapporté que le dipyridamole accroît la concentration plasmatique et les effets cardio-vasculaires de l'adénosine.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'adénosine.
INHIBITEURS DE LA CHOLINESTÉRASE	Le dipyridamole contenu dans AGGRENOX peut neutraliser l'effet anticholinestérase des inhibiteurs de la cholinestérase et, par conséquent, aggraver la myasthénie.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en cas d'aggravation de la maladie.

Les interactions médicamenteuses suivantes sont associées à l'AAS contenu dans AGGRENOX :

ACÉTAZOLAMIDE	Comme AGGRENOX contient de l'AAS, l'utilisation concomitante d'AGGRENOX et d'acétazolamide peut entraîner des concentrations sériques élevées d'acétazolamide (et une toxicité) en raison de la compétition au niveau des tubules	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'acétazolamide
---------------	---	---

	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
	rénaux.	
ANAGRÉLIDE	En raison du composant AAS, l'utilisation concomitante de AGGRENOX et d'anagrélide pourrait accroître le risque de saignement.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou de symptômes de saignement.
CONSOMMATION CHRONIQUE D'ALCOOL	Le risque de saignement gastro-intestinal est plus élevé lorsque l'acide acétylsalicylique est administré conjointement à une consommation chronique d'alcool.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes de saignement.
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (IECA)	En raison de l'effet indirect de l'AAS sur la voie de conversion de la rénine-angiotensine, les effets hyponatrémiques et hypotenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent être atténués par l'administration concomitante d'AGGRENOX.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes d'une diminution de la fonction rénale tels qu'un œdème ou une augmentation de la tension artérielle.
ANTICOAGULANTS	Les patients recevant des anticoagulants courent un risque plus élevé d'hémorragie en raison d'interactions médicamenteuses et des effets sur les plaquettes. L'AAS peut déloger la warfarine des sites de liaison aux protéines, entraînant une prolongation du temps de prothrombine et de saignement. L'AAS contenu dans AGGRENOX peut accroître l'activité anticoagulante de l'héparine et, par conséquent, accroître le risque de saignement. L'acide acétylsalicylique peut intensifier les effets des anticoagulants, ce qui peut augmenter le risque de saignement.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes de saignement.
AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES	L'acide acétylsalicylique peut intensifier l'effet des agents antiplaquettaires (p. ex., clopidogrel, ticlopidine), ce qui peut augmenter le risque de saignement.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes de saignement.
ANTICONVULSIVANTS	L'AAS contenu dans AGGRENOX peut déloger la phénytoïne et l'acide valproïque liés aux protéines, entraînant une baisse de la concentration totale de phénytoïne et une augmentation de la concentration sérique d'acide valproïque. L'acide acétylsalicylique peut intensifier l'effet de l'acide valproïque, ce qui peut augmenter	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de phénytoïne ou d'acide valproïque.

	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
	le risque d'hépatotoxicité rare mais souvent mortelle.	
BÊTA-BLOQUANTS	Les effets hypotenseurs des bêta-bloquants peuvent être atténués par l'administration concomitante d'AGGRENOX en raison de l'inhibition des prostaglandines rénales par l'AAS, entraînant une réduction du débit sanguin rénal et une rétention hydro-sodée.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes d'une diminution de la fonction rénale tels qu'un œdème ou une augmentation de la tension artérielle.
CORTICO-STÉROÏDES	L'administration d'acide acétylsalicylique conjointement à des corticostéroïdes peut augmenter le risque de saignement gastro-intestinal.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes de saignement.
DIURÉTIQUES	L'efficacité des diurétiques chez les patients présentant une maladie rénale ou cardio-vasculaire sous-jacente peut être réduite avec l'administration concomitante d'AGGRENOX en raison de l'inhibition des prostaglandines rénales par l'AAS, entraînant une réduction du débit sanguin rénal et une rétention hydro-sodée.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes d'une diminution de la fonction rénale tels qu'un œdème.
IBUPROFÈNE	L'ibuprofène peut influencer l'effet antiplaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique. L'administration quotidienne prolongée d'ibuprofène peut diminuer l'efficacité de l'AAS utilisé à des fins de prévention d'AVC.	L'administration quotidienne prolongée d'ibuprofène n'est donc pas recommandée avec la prise d'AGGRENOX. Les médecins devraient mettre les patients en garde relativement à la prise occasionnelle d'ibuprofène durant le traitement par AGGRENOX.
MÉTHOTREXATE	L'AAS contenu dans AGGRENOX peut inhiber la clairance rénale du méthotrexate, entraînant une toxicité médullaire, particulièrement chez les personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de méthotrexate.
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)	Comme AGGRENOX contient de l'AAS, l'administration concomitante d'AGGRENOX et d'AINS pourrait aggraver une hémorragie et perturber la fonction rénale. L'administration d'acide acétylsalicylique conjointement à des AINS peut augmenter le risque de	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes de saignement.

	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
	saignement gastro-intestinal.	
HYPOGLYCÉ- MIANTS ORAUX	AGGRENOX peut accroître l'efficacité des hypoglycémiantes oraux et entraîner une hypoglycémie.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes d'hypoglycémie.
INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE (ISRS)	Les ISRS peuvent augmenter le risque de saignement.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes de saignement.
URICOSURIQUES (PROBÉNÉCIDE ET SULFINPYRAZONE) ET AGENTS NATRIURÉTIQUES	L'AAS contenu dans AGGRENOX inhibe l'action uricosurique des agents uricosuriques. L'AAS diminue l'effet natriurétique du spironolactone chez les volontaires sains.	On devrait aviser les patients de consulter un médecin en présence de signes ou symptômes d'une diminution de la fonction rénale tels qu'un œdème.

### **Interactions médicament-produits à base de plantes médicinales**

Aucune étude pharmacocinétique visant à déterminer l'effet d'herbes médicinales ou d'aliments n'a été menée avec AGGRENOX.

### **Interactions médicament-épreuve de laboratoire**

Aucune étude pharmacocinétique visant à déterminer l'effet des interactions avec les épreuves de laboratoire n'a été menée avec AGGRENOX.

### **Interactions médicament-mode de vie**

Aucune étude pharmacocinétique visant à déterminer l'effet du mode de vie n'a été menée avec AGGRENOX.

Aucune étude visant à déterminer l'effet du médicament sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a été effectuée.

Les patients devraient être avisés que des symptômes tels que des étourdissements et un état de confusion ont été signalés dans des études cliniques. La prudence est donc de mise durant la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Si les patients présentent de tels symptômes, ils devraient éviter les tâches possiblement dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Pour administration orale.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La dose recommandée d'AGGRENOX est d'une capsule deux fois par jour, soit une capsule le matin et une capsule le soir avec ou sans aliments.

*Option thérapeutique possible en cas de maux de tête intolérables*

En cas de maux de tête intolérables durant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de prendre une capsule d'AGGRENOX au coucher, et de prendre une faible dose (inférieure à 500-1000 mg) d'acide acétylsalicylique (AAS) seul le matin.

Puisque les maux de tête causés par les propriétés vasodilatatrices du dipyridamole devraient s'estomper avec la poursuite du traitement, il est habituellement possible de reprendre l'administration biquotidienne d'AGGRENOX après une semaine environ.

**Administration**

Les capsules doivent être avalées entières sans les mâcher.

**SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

En raison du rapport de dose entre le dipyridamole et l'AAS, un surdosage par AGGRENOX se manifestera probablement par l'apparition de signes et symptômes associés à une dose excessive de dipyridamole. En cas de surdosage réel ou soupçonné, on recommande de communiquer immédiatement avec un centre antipoison. Un traitement médical diligent est de rigueur.

**DIPYRIDAMOLE**

**SYMPTÔMES**

L'expérience avec le dipyridamole dans le cas de surdosage est limitée. D'après les effets hémodynamiques connus du dipyridamole, des symptômes, tels que sensation de chaleur, bouffées de chaleur, sudation, pouls accéléré, agitation, sensation de faiblesse, étourdissements, et plaintes liées à l'angor peuvent être anticipés. Une baisse de la tension artérielle et une tachycardie pourraient également survenir.

**TRAITEMENT**

Un traitement symptomatique est recommandé, pouvant inclure l'administration d'un agent vasopresseur. Un lavage d'estomac devrait être considéré. Étant donné que le dipyridamole se lie fortement aux protéines, la dialyse n'aura probablement aucun bienfait. L'administration de dérivés des xanthines (p. ex., aminophylline) peut neutraliser les effets hémodynamiques d'un surdosage au dipyridamole.

**AAS**

**SYMPTÔMES**

Les symptômes d'un surdosage à l'AAS peuvent comprendre : hyperventilation (respiration rapide et profonde), nausées, vomissements, vertige, acouphène, bouffées de chaleur, sudation, soif, tachycardie, trouble de la vision et de l'ouïe, étourdissements et états confusionnels. L'acouphène peut être un symptôme d'un surdosage, particulièrement chez les patients âgés. Dans les cas plus graves, des perturbations acido-basiques comprenant l'alcalose respiratoire et l'acidose métabolique peuvent se produire. En cas de surdosage grave, les symptômes peuvent comprendre : fièvre, hémorragie, excitation, confusion, convulsions ou coma et insuffisance respiratoire.

**TRAITEMENT**

Le traitement consiste à prévenir et à traiter les perturbations acido-basiques et hydroélectrolytiques. La

clairance rénale est accrue en augmentant le débit urinaire et par diurèse alcaline, mais la prudence est de mise afin de ne pas aggraver davantage l'acidose métabolique et l'hypokaliémie. Il faut prévenir l'acidémie en administrant des liquides à teneur adéquate en sodium et du bicarbonate de sodium. Une hypoglycémie peut parfois accompagner un surdosage aux salicylés et être corrigée par des solutions de glucose. En cas de diathèse hémorragique, donner de la vitamine K. L'hémodialyse peut s'avérer utile dans le cas de perturbations acido-basiques complexes, particulièrement en présence d'une fonction rénale anormale.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Les plaquettes sanguines participent activement à la pathogénie de lésions athéroscléreuses et de la thrombose, principale cause de la plupart des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des accidents ischémiques transitoires (AIT). On présume que les plaquettes adhèrent à l'endothélium dysfonctionnel dénudé et qu'elles libèrent des substances mitogènes, telles que le facteur de croissance dérivé des plaquettes, qui favorisent l'évolution de la lésion jusqu'au point de rupture et la thrombose. L'action antithrombotique d'AGGRENEX est due aux effets antiplaquettaires additifs du dipyridamole et de l'acide acétylsalicylique (AAS).

### DIPYRIDAMOLE

Le dipyridamole inhibe *in vitro* et *in vivo* le recaptage de l'adénosine dans les plaquettes, les cellules endothéliales et les érythrocytes; l'inhibition est d'environ 80 % à la  $C_{max}$  et est fonction de la dose aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (0,5 à 1,9 µg/mL). Cette inhibition entraîne une élévation des concentrations locales d'adénosine, laquelle agit sur les récepteurs  $A_2$  des plaquettes, stimulant l'adényl-cyclase et augmentant la concentration d'adénosine monophosphate-3', 5' cyclique ( $AMP_c$ ) plaquettaire. Par l'entremise de ce mécanisme, l'agrégation plaquettaire est inhibée en réaction à divers stimuli, tels que le facteur d'activation des plaquettes, le collagène et l'adénosine-diphosphate (ADP). Une agrégation plaquettaire réduite diminue la consommation de plaquettes pour qu'elles atteignent un taux normal.

Le dipyridamole inhibe également la phosphodiesterase (PDE) dans divers tissus. Bien que l'inhibition de l' $AMP_c$ -PDE soit faible, des concentrations thérapeutiques de dipyridamole inhibent la guanosine monophosphate-3', 5' cyclique-PDE ( $GMP_c$ -PDE), augmentant ainsi la production de  $GMP_c$  par le facteur relaxant d'origine endothéliale ou oxyde nitrique.

### AAS

L'AAS entrave l'agrégation plaquettaire en inhibant de façon irréversible la cyclo-oxygénase dans les plaquettes et, par conséquent, la production de thromboxane  $A_2$ , inducteur puissant de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction. Au cours d'études sur l'inhibition de l'activité plaquettaire, une dose de 25 mg d'AAS a été administrée deux fois par jour à 5 sujets pendant 2,5 jours. Une inhibition complète de l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène a été obtenue après la 5<sup>e</sup> dose d'AAS, et l'effet maximal a persisté pendant 2 à 3 jours suivant l'interruption du médicament.

### Pharmacodynamie

Il n'y a aucune interaction significative entre l'AAS et le dipyridamole. La cinétique de ces composants demeure inchangée lorsqu'ils sont administrés ensemble dans AGGRENEX. AGGRENEX n'est pas interchangeable avec les composants individuels de l'AAS et du dipyridamole.

### DIPYRIDAMOLE

**Absorption :** La dissolution et l'absorption du dipyridamole contenu dans les capsules AGGRENEX ne

sont pas fonction du pH dans les voies gastro-intestinales. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1,5 à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue du dipyridamole contenu dans AGGRENOX est d'environ 70 %. À une dose d'entretien quotidienne de 400 mg de la préparation à libération prolongée, la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est de 1,5 à 3 µg/mL et la concentration minimale entre 0,4 et 0,8 µg/mL.

Aucune étude pharmacocinétique visant à déterminer l'effet de la nourriture n'a été menée avec AGGRENOX.

**Distribution :** En raison de ses grandes propriétés lipophiles, le dipyridamole est diffusé dans de nombreux organes. Cependant, il a été démontré que ce médicament ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative.

**Métabolisme :** Le dipyridamole est métabolisé dans le foie. Dans le plasma, environ 80 % de la quantité totale est composée de la molécule mère et 20 % de monoglucuronide.

**Excrétion :** La majorité du métabolite glucuroconjugué (environ 95 %) est excrétée par la bile dans les fèces avec certains signes de circulation entéro-hépatique. L'excrétion rénale de la molécule mère est négligeable et l'excrétion urinaire du métabolite glucuroconjugué est faible (environ 5 %). La demi-vie d'élimination dominante suivant une administration orale ou intraveineuse est d'environ 40 minutes.

### **Populations particulières et maladies**

**Patients âgés :** Les concentrations plasmatiques (déterminées comme étant l'aire sous la courbe, ASC) de dipyridamole chez des sujets âgés en bonne santé (> 65 ans) sont environ 30 à 50 % plus élevées que chez les sujets âgés de moins de 55 ans avec le traitement par AGGRENOX. Cette différence est due principalement à une réduction de la clairance.

**Insuffisance hépatique :** Comparativement aux volontaires en bonne santé, les patients souffrant d'insuffisance hépatique bénigne à grave n'ont présenté aucun changement significatif des concentrations plasmatiques de dipyridamole, mais une augmentation du métabolite monoglucuronide inactif du point de vue pharmacologique a été observée. Le dipyridamole peut être administré sans restriction en l'absence de signes d'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** L'élimination rénale du dipyridamole est très faible (environ 5 %). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine d'environ 15 mL/min à > 100 mL/min, aucun changement n'a été observé dans le profil pharmacocinétique du dipyridamole ni de son métabolite glucuroconjugué.

AAS

**Absorption :** Le taux d'absorption de l'AAS au niveau des voies gastro-intestinales est fonction de la préparation utilisée, la présence ou l'absence de nourriture, du pH de l'estomac et autres facteurs physiologiques. Étant donné que l'effet pharmacodynamique de l'AAS résulte de l'acétylation irréversible des plaquettes, la durée de son activité pharmacodynamique n'est pas fonction de son profil pharmacocinétique mais de la durée de vie des plaquettes (environ 8 à 10 jours). Par conséquent, de petites différences dans la pharmacocinétique de l'AAS, telles qu'un taux d'absorption ou d'élimination variable, sont sans rapport avec son activité pharmacologique à l'administration chronique. L'AAS est

modérément hydrolysé en acide salicylique dans le foie et la paroi gastro-intestinale, et 50 à 75 % de la dose administrée atteint la circulation systémique sous forme d'AAS inchangé. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 0,5 à 1 heure après l'administration d'une dose quotidienne de 50 mg d'AAS dans AGGRENEX (25 mg bid). La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est de 319 ng/mL (175 à 463 ng/mL).

**Distribution :** L'AAS ne se lie que faiblement aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est faible (10 L). À une concentration plasmatique faible (< 100 µg/mL), environ 90 % de l'acide salicylique se lie à l'albumine. L'acide salicylique est largement distribué dans tous les tissus et liquides organiques, incluant le système nerveux central, le lait maternel et les tissus du fœtus. Les signes précoces d'une dose excessive de salicylé (salicylisme), incluant l'acouphène (bourdonnement d'oreilles), surviennent à une concentration plasmatique d'environ 200 µg/mL. (Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES; SURDOSAGE)

**Métabolisme :** L'AAS est rapidement hydrolysé dans le plasma en acide salicylique, avec une demi-vie de 15 à 30 minutes. Les concentrations plasmatiques d'AAS sont essentiellement indétectables 1 à 2 heures après la dose et la concentration maximale d'acide salicylique est atteinte en 1 à 2 heures suivant l'administration d'AAS. Le métabolisme du salicylé est saturable et la clairance totale diminue à des concentrations sériques plus élevées en raison de la capacité limitée du foie à sécréter l'acide salicylurique et le glucuronoconjugué phénolique. Suivant l'administration de doses toxiques (10 à 20 g), la demi-vie plasmatique peut atteindre plus de 20 heures.

**Élimination :** L'élimination de l'acide salicylique est conforme à la cinétique de premier ordre à des doses plus faibles, entraînant une demi-vie d'environ 2 à 3 heures, laquelle peut augmenter jusqu'à 30 heures à des doses plus élevées en raison du lien non linéaire entre le métabolisme et la liaison protéinique plasmatique. L'élimination rénale du médicament inchangé est fonction du pH urinaire. Lorsque le pH urinaire dépasse 6,5, la clairance rénale du salicylé libre passe de < 5 % à > 80 %. L'alcalinisation de l'urine est un élément clé du traitement du surdosage aux salicylates. (Voir SURDOSAGE) À des doses thérapeutiques, environ 10 % du produit est excrété sous forme d'acide salicylique et 75 % sous forme d'acide salicylurique dans l'urine.

#### **Populations particulières et conditions :**

**Insuffisance hépatique :** Étant donné qu'il contient de l'AAS, AGGRENEX ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave.

**Insuffisance rénale :** Étant donné qu'il contient de l'AAS, AGGRENEX ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire inférieur à 10 mL/min).

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposer à une température entre 15 et 30 °C.

#### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Protéger de l'humidité excessive.

#### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque capsule de gélatine dure contient 200 mg de dipyridamole sous forme de granules à libération prolongée (mélange de granules à vitesse de libération différente), et 25 mg d'AAS sous forme de comprimé dragéifié à libération immédiate.

AGGRENOX est présenté sous forme d'une capsule de gélatine dure, à une extrémité ivoire et l'autre rouge, renfermant des granules jaunes à libération prolongée de dipyridamole et un comprimé blanc rond d'AAS à libération immédiate. Le logo de Boehringer Ingelheim et l'inscription «01A» sont imprimés en rouge sur le corps de la capsule.

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acide stéarique, acide tartrique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, diméthicone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, gomme arabique, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose, povidone, stéarate d'aluminium, sucrose, talc et triacétine.

La coque de la capsule contient de la gélatine, de l'oxyde de fer rouge et jaune, du dioxyde de titane et de l'eau.

AGGRENOX est fourni en flacons de polypropylène de 60 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

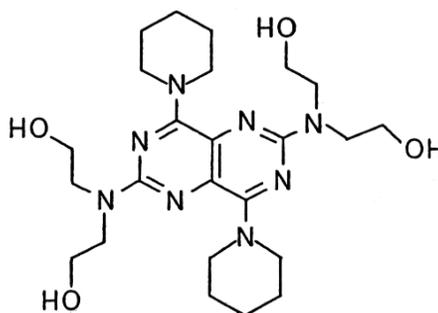
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Dipyridamole

Nom chimique : 2,6-bis(diéthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidine (=dipyridamole)

Formule moléculaire et poids moléculaire :  $C_{24}H_{40}N_8O_4$  (504,63)

Formule développée :



$C_{24}H_{40}N_8O_4$

Poids mol. 504,63

Propriétés physicochimiques : Le dipyridamole est une substance cristalline jaune, inodore, au goût amer. La substance est soluble dans les acides dilués, le méthanol et le chloroforme. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau.

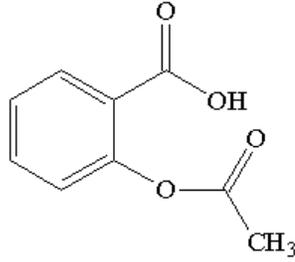
Point de fusion : 162 à 168 °C

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Acide acétylsalicylique (AAS)

Dénomination chimique : acide 2-acétyloxy benzoïque

Formule moléculaire et poids moléculaire :  $C_9H_8O_4$  (180,16)



Formule développée :

Propriétés physicochimiques : L'ASA est une substance poudreuse ou cristalline aciculaire blanche et inodore. Exposé à l'humidité, l'ASA est hydrolysé en acides salicylique et acétique et dégage une odeur de vinaigre. L'ASA est très liposoluble, mais peu soluble dans l'eau.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Données démographiques et plan des études

Tableau 3 – SOMMAIRE DES DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS POUR DES INDICATIONS SPÉCIFIQUES DANS LES ÉTUDES CLINIQUES

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée de l'étude	Sujets à l'étude (n=nombre)	Âge moyen	Sexe
ESPS-2	double insu, contrôlée par placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AGGRENOX (200 mg de dipyridamole à libération prolongée / 25 mg d'AAS);</li> <li>- 200 mg de dipyridamole à libération prolongée (DP-LP) seul;</li> <li>- 25 mg d'AAS seul;</li> <li>- ou un placebo;</li> </ul> <p>Étude de 24 mois, administration par voie orale, les patients recevaient une capsule, deux fois par jour (matin et soir).</p>	<p>6602 patients participants</p> <p>76 % avaient subi un AVC ischémique et 24 % avaient subi un accident ischémique transitoire dans les trois mois précédant l'admission à l'étude</p>	66,7 ans	58,0 % d'hommes et 42,0 % de femmes

AGGRENOX a fait l'objet d'une étude à double insu contrôlée par placebo de 24 mois (*European Stroke Prevention Study 2 - ESPS-2*)\* menée auprès de 6602 patients. Soixante-seize pour cent (76 %) des patients avaient eu un accident vasculaire cérébral ischémique et 24 % un accident ischémique transitoire au cours des trois mois précédant leur admission à l'étude. La moyenne d'âge était de 66,7 ans. L'étude comprenait 58,0 % d'hommes et 42,0 % de femmes. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des quatre groupes de traitement selon un plan factoriel 2 x 2 : AGGRENOX (dipyridamole à libération prolongée à 200 mg/AAS à 25 mg); dipyridamole à libération prolongée à 200 mg seul; AAS à 25 mg seul; ou un placebo. Les patients prenaient une capsule deux fois par jour (matin et soir). Les évaluations comprenaient des analyses de l'AVC (mortel et non mortel), confirmé par un groupe d'évaluation en aveugle, de même que des analyses du paramètre d'évaluation combiné AVC ou décès. Les paramètres secondaires comprenaient l'accident ischémique transitoire (AIT), les autres événements vasculaires, l'infarctus du myocarde (IM) et les événements ischémiques. Dans cette étude, les autres événements vasculaires regroupaient la thrombose veineuse profonde, l'obstruction des artères périphériques, l'embolie pulmonaire et l'occlusion de l'artère de la rétine. Les événements ischémiques comprenaient l'AVC, l'infarctus du myocarde et la mort subite.

### Résultats d'étude

Tableau 4 – RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESPS-2 POUR UNE INDICATION SPÉCIFIQUE

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur et importance statistique associées pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur et importance statistique associées pour le placebo ou le témoin actif
analyses d'AVC (mortels ou non mortels)	AGGRENOX a réduit significativement le risque d'AVC	Le DP-LP a réduit le risque d'AVC de 18,9 % ( $p=0,001$ ).

	de 36,8 % comparativement au placebo ( $p<0,001$ ).  AGGRENOX réduit le risque d'AVC de 22,1 % plus que l'AAS ( $p=0,008$ ).	L'AAS a réduit le risque d'AVC de 21,2 % ( $p<0,001$ ).
--	--	---

### **Paramètre d'évaluation relatif à l'AVC**

AGGRENOX a réduit significativement le risque d'AVC de 36,8 % comparativement au placebo ( $p<0,001$ ). L'analyse factorielle démontre que le dipyridamole à libération prolongée réduit le risque d'AVC de 18,9 % ( $p=0,001$ ) et que l'AAS le réduit de 21,2 % ( $p<0,001$ ) comparativement au placebo. Par conséquent, AGGRENOX réduit le risque d'AVC de 22,1 % plus que l'AAS ( $p=0,008$ ). L'analyse factorielle démontre que les effets du dipyridamole et de l'AAS contenus dans AGGRENOX sont additifs. Près de deux fois plus d'événements sont évités avec le traitement par AGGRENOX qu'avec l'AAS ou le dipyridamole à libération prolongée seuls, comparativement au placebo. L'analyse de survie primaire n'a révélé aucune réduction significative au niveau des décès avec l'AAS, le dipyridamole ou AGGRENOX chez les patients présentant des antécédents récents d'AVC ou d'AIT.

\* Suite à la publication de l'étude ESPS-2, les données ont été analysées de nouveau pour l'utilisation par les autorités en matière de réglementation en Amérique du Nord. Les résultats présentés dans ce document reflètent les résultats de cette deuxième analyse, ce qui explique certaines différences entre les valeurs numériques déclarées dans ce document et celles rapportées dans les publications relatives à l'étude. La deuxième analyse n'a pas modifié la signification des résultats obtenus.

Tableau 5 : SOMMAIRE D'UN PREMIER AVC (MORTEL OU NON MORTEL) : ÉTUDE ESPS-2

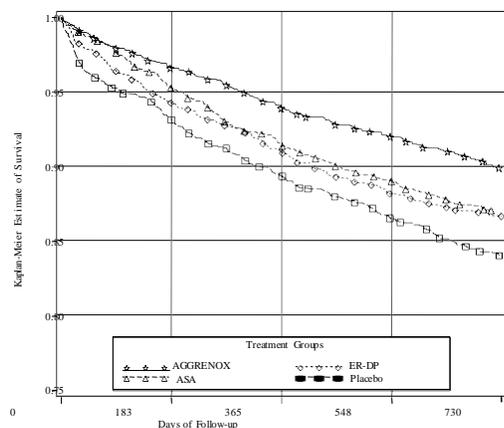
	Nombre total de patients (N)	Nombre de patients ayant eu un AVC au cours des 2 dernières années n (%)	Survie sans AVC d'après la courbe de Kaplan-Meier à 2 ans en % (IC de 95 %)
<u>Groupes de l'analyse factorielle</u>			
DP-LP (AGGRENOX, DP-LP seul)	3304	368 (11,1)	88,3 (87,2, 89,4)
Sans DP-LP (AAS seul, placebo)	3298	456 (13,8)	85,6 (84,3, 86,8)
AAS (AGGRENOX, AAS seul)	3299	363 (11,0)	88,5 (87,4, 89,6)
Sans AAS (DP-LP seul, placebo)	3303	461 (14,0)	85,4 (84,1, 86,6)
<u>Groupes de traitement individuel (bid)</u>			
AGGRENOX	1650	157 (9,5)	89,9 (88,4, 91,4)
DP-LP	1654	211 (12,8)	86,7 (85,0, 88,4)
AAS	1649	206 (12,5)	87,1 (85,4, 88,7)
Placebo	1649	250 (15,2)	84,1 (82,2, 85,9)
	Valeur p*	Réduction du risque à 2 ans (%)	Réduction de la probabilité (%) (IC de 95 %)
<u>Groupes de l'analyse factorielle</u>			
DP-LP comparé à sans DP-LP	0,001	18,9	22 (9, 32)
AAS comparé à sans AAS	<0,001	21,2	24 (12, 34)
Interactions DP-LP - AAS	0,850	-	-
<u>Groupes de traitement par paire</u>			
AGGRENOX comparé au placebo	<0,001	36,8	41 (27, 52)
DP-LP comparé au placebo	0,036	16,5	18 (0, 33)
AAS comparé au placebo	0,009	18,9	20 (3, 34)

\* Valeur p provenant de l'analyse de la survie de Gehan-Wilcoxon.

Remarque : DP-LP = Dipyridamole à libération prolongée à 400 mg/jour; AAS = Acide acétylsalicylique à 50 mg/jour

Le taux de survie sans AVC a été supérieur avec AGGRENOX par rapport au placebo, au dipyridamole à libération prolongée seul et l'AAS seul tout au long de la période de suivi (Figure 1).

Figure 1 : PREMIER AVC (MORTEL OU NON MORTEL) : ÉTUDE ESPS-2  
 COURBE DE SURVIE DE KAPLAN-MEIER POUR CHAQUE GROUPE DE TRAITEMENT



Remarque : DP-LP = Dipyridamole à libération prolongée à 200 mg bid; AAS = Acide acétylsalicylique à 25 mg bid  
 Remarque : Schéma posologique bid pour tous les groupes de traitement.

### Paramètres d'évaluation secondaires

Deux paramètres d'évaluation secondaires différents (accident ischémique transitoire et autres événements vasculaires) corroboraient l'efficacité individuelle et additive du dipyridamole et de l'AAS, tel que démontré précédemment par les analyses primaires de l'AVC. Même si le nombre de patients présentant d'autres événements vasculaires était très petit dans tous les groupes de traitement, il a été démontré que le dipyridamole et l'AAS entraînaient des réductions significatives des AIT et autres événements vasculaires, et que ces produits avaient des effets additifs en association. Comparativement au placebo, les capsules AGGRENOX ont réduit la probabilité (ajustée) d'un AIT de 40 % et la probabilité d'autres événements vasculaires de 62 %.

Le dipyridamole et l'AAS ont également entraîné des réductions significatives du paramètre secondaire spécifique au protocole relatif aux événements vasculaires, et ces effets étaient additifs avec AGGRENOX. Les résultats provenaient principalement de la composante AVC dominante. En ce qui a trait aux infarctus du myocarde aigu, le seul effet suggéré était une réduction de la probabilité de 21 % (IC de 95 % - 8 à 42 %) avec l'AAS, comparativement au traitement sans AAS.

### Innocuité

Les réactions indésirables observées avec le traitement, et leur incidence globale chez la population étudiée, sont résumées à la rubrique RÉACTIONS INDÉSIRABLES. Le profil de réactions indésirables pour le groupe recevant l'association de dipyridamole et d'AAS était comparable à celui observé avec le dipyridamole seul ou l'AAS seul. L'incidence globale et la gravité des effets secondaires n'étaient pas plus élevées dans le groupe recevant AGGRENOX.

### Céphalée

Les céphalées étaient plus fréquentes au cours du premier mois de traitement dans les groupes recevant le dipyridamole seul et l'association de dipyridamole et d'AAS. Les céphalées ont entraîné l'abandon du traitement chez 8,9 % des patients recevant le dipyridamole seul et l'association de dipyridamole et d'AAS, et chez 2,8 % et 2,1 % des patients des groupes placebo et AAS, respectivement. Soixante-cinq pour cent (65 %) et 66 % des patients recevant le dipyridamole seul ou l'association de dipyridamole et

d'AAS, respectivement, ayant abandonné le traitement en raison de céphalées l'ont fait au cours du premier mois de traitement.

### **Manifestations indésirables gastro-intestinales**

Aucune des manifestations indésirables gastro-intestinales observées ne semble associée aux médicaments à l'étude, à l'exception de la diarrhée, laquelle était significativement plus courante chez les patients traités par dipyridamole seul ou par l'association de dipyridamole et d'AAS. Dans les groupes recevant le dipyridamole et l'association de dipyridamole et d'AAS, le taux d'abandon du traitement était de 7,2 % et 8,1 %, respectivement, comparativement à 4,35 % dans les groupes placebo et AAS. Cinquante pour cent (50 %) des abandons dus à la diarrhée, comparativement à 35 % et 32 % dans les groupes placebo et AAS, respectivement, sont survenus avant le suivi du premier mois chez les patients recevant le dipyridamole et l'association de dipyridamole et d'AAS.

### **Hémorragie**

L'hémorragie, manifestation indésirable grave, mais moins courante que les céphalées ou les troubles gastro-intestinaux, a entraîné le décès de 9 patients (quatre patients du groupe recevant l'association de dipyridamole et d'AAS, deux du groupe dipyridamole, un du groupe AAS et deux patients ayant reçu le placebo).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **PHARMACODYNAMIQUE**

#### **ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE PRIMAIRE *IN VITRO***

L'AAS peut inhiber l'agrégation plaquettaire provoquée par la production de thromboxane A<sub>2</sub> induite par le collagène. Cette inhibition peut être renversée en augmentant la stimulation prothrombotique, p. ex., en augmentant la concentration de collagène ou en appliquant un mélange de stimuli. Violo *et al.* ont démontré que l'AAS à 100 µM pouvait inhiber l'effet d'une concentration seuil de collagène, mais était inefficace lorsque la concentration de collagène était quatre fois plus élevée. L'AAS n'a pas réussi à atténuer la réaction à un mélange de facteurs d'activation plaquettaire et de noradrénaline. L'ajout de dipyridamole à des concentrations de 10 et 30 µM, lesquelles s'avéraient inactives lorsque employées seules, a permis de rétablir l'effet de l'AAS dans le plasma riche en plaquettes et le sang entier.

Aucun effet additif clair de l'AAS et du dipyridamole n'a été observé *ex vivo* au niveau de l'agrégation du sang entier provoquée par le collagène chez des volontaires humains. Bien qu'une dose orale d'AAS (25 mg bid pendant 8 jours) ait totalement inhibé l'activité de la cyclo-oxygénase et la production de prostacycline, en plus de réduire l'agrégation plaquettaire de 95,5 %, le traitement additionnel par dipyridamole (200 mg bid) n'a pas accentué l'activité antiplaquettaire, laquelle était déjà presque à son maximum.

Un modèle *ex vivo* plus complexe utilisant une matrice sous-endothéliale humaine, simulant une lésion de la paroi artérielle, un remuage constant, le débit sanguin et le sang entier, a entraîné une inhibition de la formation d'agrégats plaquettaires de 19,8 % avec le prétraitement par dipyridamole (2 x 200 mg/j pendant 3,5 jours), une inhibition de 53,7 % avec l'AAS (2 x 25 mg/j) et une réduction de 71,4 % avec l'association des deux composants. Fait intéressant, l'association des deux médicaments a surtout réduit la formation de gros agrégats. Une étude semblable a été menée par Lauri *et al.* dans laquelle le sang de volontaires, ayant reçu soit 150 mg de dipyridamole, 25 mg d'AAS ou une association des deux médicaments deux fois par jour pendant 3 jours, a été superfusé au sous-endothélium aortique de rat. Au

cours de ces expériences, l'AAS a légèrement inhibé l'adhésion plaquettaire à la surface thrombogène et n'a intensifié que très peu l'effet puissant du dipyridamole.

#### ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE PRIMAIRE *IN VIVO*

Le collagène des tendons est semblable à la matrice sous-endothéliale thrombogène. La superfusion de tendon de lapin directement du système circulatoire entraîne l'accrétion de matériel thrombotique. L'ajout de prostacycline (0,05 à 0,5 ng/mL) a provoqué la désagrégation de ce matériel. Cet effet est intensifié par l'administration concomitante de dipyridamole (0,1 µg/mL). L'administration de dipyridamole sans PGI<sub>2</sub> (1 à 50 µg/mL) a également dissous ces thrombi.

Cet effet de désagrégation du dipyridamole pourrait presque être supprimé par les anticorps contre la prostacycline. L'administration intraveineuse de dipyridamole (3 et 10 mg/kg) a également réduit le poids du thrombus.

Alors que l'administration i.v. d'AAS à 5 et 150 mg/kg n'a eu aucun effet sur la taille du thrombus, une dose de 10 mg/kg a entraîné une légère désagrégation.

L'association de dipyridamole (3 mg/kg par voie i.v.) et d'AAS à 5 et 10 mg a nettement amélioré l'effet « antithrombotique », alors qu'une dose élevée d'AAS (150 mg/kg) a complètement supprimé cet effet.

Les lésions endothéliales induites par laser aux veinules de petits rongeurs (hamsters et rats) entraînent la formation de petits thrombi, dont la croissance et la taille peuvent être mesurées par microscopie intravivale.

Au cours d'une étude chez le rat, différentes doses orales d'AAS ont été associées à 2 à 5 mg de dipyridamole par voie orale. Dans cette étude, des rapports de dose de 100:1 (5 mg/kg de dipyridamole + 0,05 mg/kg d'AAS) et 40:1 (2 mg/kg de dipyridamole + 0,05 mg/kg d'AAS) ont produit l'effet antithrombotique le plus marqué. Des rapports de dose moins élevés pouvant atteindre 1:1 se sont avérés moins efficaces. Des observations semblables ont été notées au cours d'une étude comparable chez le hamster. Dans ce modèle, des rapports de dose de 40:1 et de 8:1 s'avéraient significativement supérieurs aux rapports 4:1 et 1:1.

Dans un troisième modèle, les effets de diverses associations de dipyridamole et d'AAS injectées dans la veine mésentérique ont été évalués chez le lapin. La formation de thrombi a été provoquée en rétrécissant l'aorte abdominale et en endommageant l'endothélium. Bien que dans ce modèle l'AAS et le dipyridamole purs n'aient pas réussi à inhiber la formation de thrombi, et qu'une association d'AAS et de dipyridamole, soit 5 mg/kg d'AAS et 1 mg/kg de dipyridamole par exemple, se soit avérée peu efficace, l'administration concomitante de 5 mg/kg de dipyridamole et de 0,1 mg/kg d'AAS (50:1) a réduit la formation de thrombi de 80 %.

Le groupe de L.A. Harker utilise un modèle totalement différent pour détecter les effets antithrombotiques. Chez des babouins conscients avec shunts artério-veineux fémoraux, la consommation de plaquettes marquées au <sup>51</sup>Cr, et endommagées de manière irréversible par la surface étrangère, a été mesurée. Alors que le shunt a réduit le temps de survie moyen des plaquettes de 5,5 à 2,1 jours, le dipyridamole (5 et 10 mg/kg/jour) a prolongé le temps de survie des plaquettes à la dose de 10 mg/kg. Ce paramètre est presque normal, c.-à-d. à 5,41 jours. Aucun effet n'a été observé avec l'AAS.

Au cours d'une deuxième étude menée par ce groupe, des doses de dipyridamole de 2,5 et 5,0 mg/kg/jour ont réduit la consommation de plaquettes de greffe de 28 et 87 %, respectivement, alors que l'AAS (10 à 20 mg/kg/jour) était dépourvu de cet effet. Cependant, l'association de la dose plus faible de

dipyridamole et de 10, 15 et 20 mg/kg d'AAS a réduit la consommation de plaquettes de 41 à 86 %, ce qui indique une interaction positive entre les composants dans ce modèle.

Hansen *et al.* ont déterminé la perméabilité d'une greffe artérielle chez le chien. Le traitement par dipyridamole (5 mg/kg/j) et AAS (2 mg/kg/j) a réduit l'accumulation de plaquettes au niveau de la greffe de 75 % et a amélioré la perméabilité des greffes de 20 à 70 %, comparativement au traitement par placebo.

Silver *et al.* ont étudié l'effet du dipyridamole, de l'AAS et d'une association de ces deux composants sur l'accumulation de plaquettes dans une artère endommagée chez le lapin. Bien qu'une dose unique de dipyridamole (1,5 mg/kg i.p.) n'ait eu aucun effet significatif sur le dépôt plaquettaire dans l'artère de l'oreille, le prétraitement par dipyridamole pendant 5 jours a entraîné une réduction du dépôt plaquettaire de 61 %. Une dose unique d'AAS (8 mg/kg i.p.) a réduit la taille du thrombus de 48 %. L'association de doses uniques de dipyridamole (0,7 mg/kg i.p.) et d'AAS (8 mg/kg i.p.) s'est avérée plus efficace pour réduire le dépôt plaquettaire, soit de 67 %.

## PHARMACOCINÉTIQUE

### DIPYRIDAMOLE

**Absorption :** La dissolution et l'absorption du dipyridamole contenu dans les capsules AGGRENOX ne sont pas fonction du pH dans les voies gastro-intestinales. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1,5 à 2 heures après l'administration. À une dose d'entretien quotidienne de 400 mg, la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre de la préparation à libération prolongée en termes de moyenne géométrique (quantiles 10 à 90 %) est de 1,9 µg/mL (1,2 à 3,2 µg/mL) et la concentration minimale de 0,5 µg/mL (0,3 à 0,8 µg/mL). La biodisponibilité absolue du dipyridamole contenu dans AGGRENOX est d'environ 70 %.

Aucune étude visant à évaluer la biodisponibilité des composants d'AGGRENOX administrés avec ou sans nourriture n'a été menée. Cependant, dans les études sur les préparations de dipyridamole à libération immédiate et prolongée, une augmentation modeste de la biodisponibilité a été observée à l'administration de doses uniques ou multiples. Les changements modestes observés avec les deux préparations sont semblables et, par conséquent, ne sont pas fonction de la préparation utilisée. Dans l'étude ESPS-2 (*European Stroke Prevention Study 2*), les doses ont été administrées sans tenir compte de l'heure des repas ni des aliments ingérés, et il a été démontré que AGGRENOX était efficace dans ces conditions.

**Distribution :** En raison de ses grandes propriétés lipophiles, le dipyridamole est diffusé dans de nombreux organes. Cependant, il a été démontré que ce médicament ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon significative. Le volume de distribution du dipyridamole est d'environ 100 L. Près de 99 % du dipyridamole se lie aux protéines plasmatiques, surtout à l'acide  $\alpha_1$ -glycoprotéine et l'albumine.

**Métabolisme et élimination :** Le dipyridamole est métabolisé dans le foie, principalement par glucuroconjugaison, et le monoglucuronide, dont l'activité pharmacodynamique est faible, est le principal métabolite. Dans le plasma, environ 80 % de la quantité totale est composée de la molécule mère et 20 % de monoglucuronide. La majorité du métabolite glucuroconjugué (environ 95 %) est excrétée par la bile dans les fèces avec signes de cycle entéro-hépatique. L'élimination rénale de la molécule mère est négligeable et l'excrétion urinaire du métabolite glucuroconjugué est faible (environ

5 %). La demi-vie d'élimination dominante suivant une administration orale ou intraveineuse est d'environ 40 minutes.

AAS

**Absorption :** L'AAS est rapidement absorbé et atteint la concentration maximale en moins de 30 minutes environ. Le taux d'absorption de l'AAS au niveau des voies gastro-intestinales est fonction de la préparation utilisée, la présence ou l'absence de nourriture, du pH de l'estomac et autres facteurs physiologiques. L'AAS est modérément hydrolysé en acide salicylique dans le foie et la paroi gastro-intestinale, et 50 à 75 % de la dose administrée atteint la circulation systémique sous forme d'AAS inchangé.

**Distribution :** L'AAS ne se lie que faiblement aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est faible (10 L). Son métabolite, l'acide salicylique, se lie fortement aux protéines plasmatiques, mais sa liaison est fonction de la concentration (non linéaire). À une concentration plasmatique faible (< 100 µg/mL), environ 90 % de l'acide salicylique se lie à l'albumine. L'acide salicylique est largement distribué dans tous les tissus et liquides organiques, incluant le système nerveux central, le lait maternel et les tissus du fœtus. Les signes précoces d'une dose excessive de salicylé (salicylisme), incluant l'acouphène (bourdonnement d'oreilles), surviennent à une concentration plasmatique d'environ 200 µg/mL. (Voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#); [SURDOSAGE](#))

**Métabolisme :** L'AAS est rapidement hydrolysé dans le plasma en acide salicylique, avec une demi-vie de 15 à 30 minutes. Les concentrations plasmatiques d'AAS sont essentiellement indétectables 1 à 2 heures après la dose et la concentration maximale d'acide salicylique est atteinte en 1 à 2 heures suivant l'administration d'AAS. L'acide salicylique est principalement conjugué dans le foie pour former l'acide salicylurique, un glucuroconjugué phénolique, un glucuroconjugué acyle et un certain nombre de métabolites mineurs. Le métabolisme du salicylé est saturable et la clairance totale diminue à des concentrations sériques plus élevées en raison de la capacité limitée du foie à sécréter l'acide salicylurique et le glucuroconjugué phénolique. Suivant l'administration de doses toxiques (10 à 20 g), la demi-vie plasmatique peut atteindre plus de 20 heures.

**Élimination :** L'élimination de l'acide salicylique est conforme à la cinétique de premier ordre à des doses plus faibles, entraînant une demi-vie d'environ 2 à 3 heures. À des doses plus fortes, l'élimination de l'acide salicylique est conforme à la cinétique d'ordre zéro (c.-à-d. le taux d'élimination est constant en fonction de la concentration plasmatique), entraînant une demi-vie apparente de 6 heures ou plus (pouvant atteindre 30 heures). L'élimination rénale du médicament inchangé est fonction du pH urinaire. Lorsque le pH urinaire dépasse 6,5, la clairance rénale du salicylé libre passe de < 5 % à > 80 %. L'alcalinisation de l'urine est un élément clé du traitement du surdosage aux salicylés. (Voir [SURDOSAGE](#)) À des doses thérapeutiques, environ 10 % du produit est excrété sous forme d'acide salicylique, 75 % sous forme d'acide salicylurique, et de glucuroconjugués phénolique et acyle, dans l'urine.

## **PHARMACOCINÉTIQUE ET POPULATIONS PARTICULIÈRES**

Étant donné que les études pharmacocinétiques démontrent l'absence d'interactions significatives entre le dipyridamole et l'AAS, les interactions possibles entre les composants d'AGGRENEX sont limitées à celles des composants individuels (dipyridamole et AAS).

**Patients âgés :** Les concentrations plasmatiques (déterminées comme étant l'aire sous la courbe, ASC) de dipyridamole chez des sujets âgés sains (> 65 ans) sont environ 30 à 50 % plus élevées que chez les sujets âgés de moins de 55 ans avec le traitement par AGGRENEX. Une augmentation semblable des

concentrations plasmatiques chez les personnes âgées a été observée dans l'étude ESPS-2. Cette différence est due principalement à une réduction de la clairance.

**Dysfonction hépatique :** Les patients souffrant d'insuffisance hépatique bénigne à grave n'ont présenté aucun changement significatif au niveau des concentrations plasmatiques de dipyridamole, mais une augmentation du métabolite monoglucuronide inactif du point de vue pharmacologique a été observée. Chez les patients présentant une hépatopathie alcoolique, aucune différence notable n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques de l'AAS ou de l'AS (acide salicylique) suivant l'administration d'une forte dose d'AAS (1,2 g), mais une élévation de la concentration d'AS libre a été observée en raison de la liaison aux protéines plasmatiques réduite et la clairance de l'AS libre.

**Dysfonction rénale :** L'élimination rénale du dipyridamole est très faible (environ 5 %). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine d'environ 15 mL/min à > 100 mL/min, aucun changement n'a été observé dans le profil pharmacocinétique du dipyridamole ni de son métabolite glucuroconjugué. À des doses élevées d'AS, il a été démontré que la fraction d'AS libre était plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, mais que les autres paramètres pharmacocinétiques de l'AS n'étaient pas significativement touchés. Bien qu'une accumulation d'AS et une toxicité puissent survenir à des doses plus élevées d'AAS ou d'AS, ces manifestations sont peu probables à faibles doses.

## **TOXICOLOGIE**

### **TOXICITÉ AIGUË**

La toxicité d'une dose unique de l'association de dipyridamole et d'AAS a été évaluée suivant une administration orale ou parentérale à des souris, des rats et des chiens. La DL<sub>50</sub> était comparable chez les souris et les rats, mais les chiens semblaient plus sensibles. Les valeurs approximatives de la DL<sub>50</sub> et les doses non létales maximale et minimale de dipyridamole et d'AAS étaient les suivantes :

Tableau 6 : RÉSULTATS D'ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ D'UNE DOSE UNIQUE

Voie	Espèce	Rapport DP:AAS	DL <sub>50</sub> approximative (mg/kg)	Dose non létale maximale (mg/kg)	Dose non létale minimale (mg/kg)
P.O.	Souris	1 : 5	3000 - 5000	750	1000
			2148	-	1500
	Rat	1 : 5	2410	1600	2000
		1 : 5	4000 - 5000	3000	4000
		8 + 1	> 6750	6750	-
Chien <sup>a</sup>	1 : 5	875 - 937,5	875	937,5	
I.P.	Souris	1 : 5	910 - 1200	500	750
	Rat	1 : 5	1050 - 1230	500	750

P.O.= Par voie orale (gavage)

I.P. = Par voie intrapéritonéale

a = Un animal par sexe par dose a été utilisé dans cette expérience

Ces données ont confirmé la faible toxicité aiguë par voie orale de l'association de dipyridamole et d'AAS à une dose de 1000 à 6000 mg/kg chez les rongeurs et d'environ 1000 mg/kg chez les chiens. Après administration par voie intrapéritonéale, la toxicité chez les rongeurs était également faible, soit à environ 1000 mg/kg. Des valeurs DL<sub>50</sub> moins élevées ont été obtenues au cours d'études chez le rat utilisant une fraction plus élevée d'AAS (rapport entre le dipyridamole et l'AAS de 1:5) comparativement à une fraction plus faible d'AAS (rapport entre le dipyridamole et l'AAS de 8:1) équivalente au rapport entre les composants dans AGGRENEX. Les études ont démontré que des fractions plus élevées d'AAS par rapport au dipyridamole entraînaient une plus grande toxicité que des fractions plus faibles d'AAS par rapport au dipyridamole. De plus, il n'y avait aucune différence frappante entre les animaux ayant reçu une dose de 750 mg/kg d'AAS et les rats ayant reçu un rapport de dipyridamole et l'AAS de 6000/750 mg/kg, à l'exception d'une période de rétablissement prolongée suivant l'administration du médicament.

D'après ces résultats, il est possible de conclure que la toxicité aiguë de l'association de dipyridamole et d'AAS est déterminée par la fraction d'AAS dans l'association. Aucun effet additif ni synergique identifiable n'a été associé à la fraction de dipyridamole. Étant donné que le profil pharmacocinétique des deux composants de l'association (voir la section sur la pharmacocinétique), soit le dipyridamole et l'AAS, n'est pas affecté par leur administration concomitante, les études antérieures utilisant un rapport différent entre les composants (1:4-6) peuvent s'avérer pertinentes pour l'évaluation des effets toxiques possibles d'AGGRENEX à un rapport entre le dipyridamole et l'AAS de 8:1.

D'après les résultats d'autopsie, la muqueuse gastrique, les reins et, à un degré moindre, le cœur et les vaisseaux seraient les organes cibles de la toxicité chez le chien. Le rat était beaucoup moins sensible, et l'évaluation histopathologique n'a pas révélé de lésions définitivement attribuables au médicament. Ces sites sont des organes cibles bien connus de l'acide acétylsalicylique et des inhibiteurs de la phosphodiesterase.

## TOXICITÉ À LONG TERME

La capacité de l'association de dipyridamole et d'AAS à produire une toxicité à des schémas posologiques à doses répétées suivant l'administration quotidienne du médicament pendant 13 à 27 semaines a été évaluée chez le rat et le chien.

Tableau 7 : ÉTUDE SUR LA TOXICITÉ À DOSES RÉPÉTÉES SUIVANT L'ADMINISTRATION ORALE

Espèce	Dose DP/AAS 1 : 4 - 5 (mg/kg)	Durée (Semaines)	ALETO <sup>1</sup> (mg/kg)
Rat	0, 25, 100, 400	13 semaines	400
Rat	0, 25, 100, 400	24 semaines	100
Chien	0, 25, 100, 200, 400	24 semaines	25
Chien	0, 100, 200 AAS : 80, 160	27 semaines	<100 <80

<sup>1</sup> ALETO = Aucune limite d'effets toxiques observée

Les résultats des études sur la toxicité à doses répétées de l'association de dipyridamole et d'AAS à un rapport de 1:4-5 indiquent que cette association médicamenteuse était bien tolérée chez le rat à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg. La dose de 400 mg/kg n'a entraîné que de légères modifications. Le poids corporel et les paramètres pathologiques cliniques (azote uréique du sang, créatinine) étaient les plus significativement touchés. Certaines lésions histopathologiques au niveau des voies gastro-intestinales et des reins ont été observées chez quelques animaux, mais le lien avec le traitement était équivoque.

Le chien était plus sensible; la dose élevée de 400 mg/kg s'avérant létale à l'administration répétée. Les organes cibles comprenaient la muqueuse gastrique, les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins. Les examens histopathologiques révélaient une irritation et/ou une ulcération gastro-intestinale, une atrophie tubulaire rénale avec réaction inflammatoire et néphrite, des lésions myocardiques, ou «lésions de jet», et une panartérite.

Les modifications plus graves, soit les lésions gastro-intestinales et rénales, corroboraient les observations faites suivant l'administration d'AAS.

Les marges de sécurité atteintes au cours des études sur la toxicité à doses répétées sont indiquées ci-dessous. Ces marges sont calculées en mg/kg et mg/m<sup>2</sup> pour une personne de 50 kg.

Tableau 8 : ALETO ET FACTEURS DE SÉCURITÉ LORS D'ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ À DOSES RÉPÉTÉES

Espèce	ALETO	DP	AAS	Facteur de sécurité (exposition animale : humaine)			
				DP		AAS	
				mg/kg	mg/m <sup>2</sup>	mg/kg	mg/m <sup>2</sup>
Rat	100	20	80	2,5	0,6	80	18
Chien	25	5	20	0,6	0,5	20	15

## REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

La toxicité pour l'embryon et le fœtus de l'association de dipyridamole et d'AAS à un rapport de 1:5,4 a été évaluée chez le rat et le lapin. Seules des doses materno-toxiques ont entraîné une toxicité embryofœtale tels qu'en témoignent les taux accrus de résorption/pertes post-implantation. Les résultats d'études tératologiques chez le rat et le lapin indiquent que l'association de dipyridamole et d'AAS n'entraîne pas de malformations aux doses utilisées et qu'elle n'accroît pas l'effet tératogène de l'acide acétylsalicylique.

Des études sur la fertilité menée avec le dipyridamole n'ont révélé aucune altération de la fertilité chez les rats à des doses pouvant atteindre 1 250 mg/kg, soit 156 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg pour une personne de 50 kg (ou 35 fois en mg/m<sup>2</sup>). L'AAS inhibe l'ovulation chez la rate.

Les marges de sécurité atteintes au cours des études sur la toxicité et la reproduction sont indiquées ci-dessous. Ces marges sont calculées en mg/kg et mg/m<sup>2</sup> pour une personne de 50 kg.

TABLEAU 9 : ALETO ET FACTEURS DE SÉCURITÉ LORS D'ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ ET LA REPRODUCTION

Espèce	ALETO	DP	AAS	Facteur de sécurité (exposition animale : humaine)			
				DP		AAS	
				mg/kg	mg/m <sup>2</sup>	mg/kg	mg/m <sup>2</sup>
Rat	202,5	37,5	165	4,7	1,0	165	36
Lapin	81	15	66	1,9	0,8	66	28

Des études tératologiques ont été menées chez le rat et le lapin à un rapport entre le dipyridamole et l'AAS de 1:5,4. Un taux de résorption accru, ayant atteint 100 % chez le rat, et une réduction du poids de la portée ont été observés chez les deux espèces à une dose de 405 mg/kg chez le rat (75 mg/kg de dipyridamole et 330 mg/kg d'AAS) et de 135 mg/kg (25 mg/kg de dipyridamole et 110 mg/kg d'AAS) chez le lapin. Des malformations ont été observées exclusivement chez les groupes recevant l'AAS simultanément, mais non chez les groupes ayant reçu l'association de dipyridamole et d'AAS. Le passage transplacentaire du dipyridamole est très faible.

#### MUTAGÉNICITÉ

Les tests de mutagénicité *in vivo* et *in vitro* effectués avec l'association de dipyridamole et d'AAS à un rapport de 1:5 n'ont révélé aucun signe suggérant un risque mutagène en présence ou non de systèmes d'activation métabolique appropriés. Des études ont été menées afin d'évaluer le potentiel du médicament à provoquer :

- a) des mutations inverses chez les bactéries;
- b) des aberrations chromosomiques chez la souris et le hamster chinois;
- c) la production d'érythrocytes à micronoyau chez la souris et le hamster chinois;
- d) des mutations létales dominantes chez la souris.

Un test mammalien/bactérien combiné (épreuve avec cellule-hôte) a été effectué chez la souris pour évaluer l'induction de mutations inverses chez des bactéries inoculées. Les témoins positifs démontraient constamment l'activité mutagène anticipée. Pour sa part, l'association de dipyridamole et d'AAS était constamment dépourvue de potentiel mutagène. Ces résultats ont permis de conclure que l'association de dipyridamole et d'AAS ne pose pas de risque mutagène. De plus, ces résultats confirment également que le médicament n'a aucun potentiel mutagène chez la souris et le rat.

#### CANCÉROGÉNÉICITÉ

Le potentiel tumorigène de l'association de dipyridamole et d'AAS a été évalué chez la souris et le rat par l'entremise d'études sur l'administration chronique de nourriture. La dose maximale utilisée dans les deux études était de 450 mg/kg, c.-à-d. l'équivalent d'une fraction de 75 mg/kg de dipyridamole et de 375 mg/kg d'AAS. Ces études ont été menées même s'il avait été démontré que chacun des composants (dipyridamole et acide acétylsalicylique) était non tumorigène.

Le site, l'incidence, le type de tumeur et le délai d'apparition correspondaient dans les groupes des deux études et s'avéraient typiques pour les souris et les rats plus âgés des souches utilisées. Dans les conditions employées dans l'étude, l'association de dipyridamole et d'AAS n'a démontré aucun potentiel tumorigène aux doses étudiées.

Le spectre et l'incidence de lésions non néoplasiques déterminées par microscope étaient vastes, ce qui est typique pour les rats et les souris plus âgés des souches utilisées.

Les marges de sécurité atteintes au cours des études sur la cancérogénicité sont indiquées ci-dessous. Ces marges sont calculées en mg/kg et mg/m<sup>2</sup> pour une personne de 50 kg.

Tableau 10 : ALETO ET FACTEURS DE SÉCURITÉ DANS LES ÉTUDES SUR LA CANCÉROGÉNÉCITÉ

Espèce	ALETO	DP	AAS	Facteur de sécurité (exposition - animal : humain)			
				DP		AAS	
				mg/kg	mg/m <sup>2</sup>	mg/kg	mg/m <sup>2</sup>
Souris	450	75	375	9	1,5	375	58
Rat	450	75	375	9	2,1	375	83

## RÉFÉRENCES

1. 21 CFR Part 343 – FDA guidance and general monograph on Aspirin (ASA) for use in secondary stroke prevention.
2. Capelleri JC, Lau J, Kupelnick B, Chalmers TC. Efficacy and safety of different aspirin dosages on vascular diseases in high-risk patients : a metaregression analysis. *Online J Curr Clin Trials* 1995;4 (Doc No 174).
3. Collins R, Peto R, Baigent C, Sandercock P, Dunbabin D, Warlow C. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelets therapy-I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81-106.
4. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
5. 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.
6. ESPS2 Group. European stroke prevention study 2: a study of low-dose acetylsalicylic acid and of high dose dipyridamole in secondary prevention of cerebrovascular accidents. *Eur J Neurol* 1995; 2:416-24.
7. ESPS2 Group. European stroke prevention study 2. Efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997; (151 (Suppl):S1-S77.
8. Fifth American College of Chest Physicians Consensus Conferenc on Antithrombotic Therapy – CHEST 1998; 114 :470S-488S.
9. Haddad M, Zelikovski A, Reiss R. Dipyridamole counteracting distigmine in a myasthenic patient. *IRCS J Med Sci* 1986;14:297.
10. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin : presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Eng J Med* 1984;311(19):1206-11.
11. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975b;72(8):3073-6.
12. Sakuma I, Akaishi Y, Fukao M, Makita Y, Makita M-A, Kobayashi T, et al. Dipyridamole potentiates the anti-aggregating effect of endothelium-derived relaxing factor. *Thrombos Res* 1991;60 Suppl XII:87-90.

13. SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* 1991;338:1345-9.
14. Sinzinger H, Silberbauer. Dose-dependent increase of prostacyclin synthesis from various vascular tissues by dipyridamole. *Wien Klin Wochenschr* 1982;94(23):630-2.
15. UK-TIA Study Group. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial : final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
16. Keltz TN, Innerfield M, Gitler B, Cooper JA. Dipyridamole-induced myocardial ischemia. *JAMA* 1987;257:1515-1516. (P87-26640/MF-Nr. PERS0458).
17. Cunningham RJ, Brouhard BH, Travis LB, Berger M, Petrusick T. Haemorrhage as a complication of dipyridamole therapy. *South Med J* 1979;72:498-499. (P79-0517/MF-Nr.PERS0037).
18. Moesch C. Sautereau D, Gainant A, Pillegand B. Biliary drug lithiasis: dipyridamole gallstones. *Lancet* 1992;340:1352-1353. (P92-72835/MF-Nr. 5493).
19. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345(25):1809-1817;(R02-0135).
20. Tweeddale MG & Ogilvie RI: Antagonism of spironolactone-induced natriuresis by aspirin in man. *N Engl J Med* 1973; 289:198-200.
21. Rao GHR, Johnson GG, Reddy KR et al: Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. *Arteriosclerosis* 1983; 3:383-388.
22. Albers GW, Amarenco P. Combination Therapy with clopidogrel and Aspirin; *Stroke* 32; pp 2948-2949; 2001. (P05-08953)
23. Yusuf S, Zhao F, Mehta S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation; *N Engl J Med* Vol 345 (7); pp 494-502, 2001. (R02-1059)
24. Diener HC, Bousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial; *Lancet* 364; pp 331-337, 2004. (R04-2635)
25. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*. Vol. 165(7); pp 784-789, 2005. (P05-05008)

26. Abbott FS, Kassan J, Orr JM. The effect of aspirin on valproic acid metabolism; Clin Pharmacol Ther 40; pp 94-100, 1986. (R04-4298)
27. Orr JM, Abbott FS, Farrell K, Ferguson S et al. Interaction between valproic acid and aspirin in epileptic children: Serum protein binding and metabolic effects. (R04-4297)
28. British Society of Gastroenterology. Aspirin, alcohol and acute gastrointestinal haemorrhage – an endoscopic study; GUT 20; p A433, 1979. (R04-4307)
29. Needham CD, Kyle J, Jones PF et al. Aspirin and alcohol in gastrointestinal haemorrhage; GUT 12; pp 819-821, 1971. (R04-4308)
30. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJP, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (3): 175-181. (P05-10458)
31. Dresse A, Chevolet C, Delapierre D, Masset H, Weisenberger H, Bozler G, Heinzel G. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. Eur J Clin Pharmacol 1982;23:229-234. (P83-0943)

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR

#### Pr **Aggrenox**<sup>®</sup>

Capsules de dipyridamole/acide acétylsalicylique  
Dipyridamole à libération prolongée/acide acétylsalicylique à libération immédiate (AAS)

**Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation d'AGGRENOX pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet d'AGGRENOX. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### À quoi sert ce médicament :

Les capsules AGGRENOX sont prescrites pour aider à prévenir un accident vasculaire cérébral chez les personnes ayant déjà eu un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT).

Un accident vasculaire cérébral est causé par une interruption de l'apport sanguin au cerveau, entraînant souvent des lésions cérébrales. Un accident vasculaire cérébral peut vous affecter de différentes façons. Les lésions causées par un accident vasculaire cérébral peuvent affecter vos sens, votre capacité à vous déplacer, votre élocution, votre capacité de compréhension, votre façon d'agir, de penser et votre mémoire.

Un accident ischémique transitoire (AIT) est une interférence temporaire dans l'apport sanguin au cerveau. Les symptômes d'un AIT comprennent des étourdissements, des vertiges, un engourdissement et une difficulté à avaler. Ces symptômes peuvent durer de quelques minutes à plusieurs heures.

AGGRENOX vous a été prescrit. NE PAS le donner à toute autre personne, et ce, même si vous croyez que cette personne présente la même affection que vous.

#### Comment agit ce médicament :

Les capsules AGGRENOX appartiennent à un groupe de médicaments appelés antiplaquettaires. Les plaquettes sont de très petites structures dans le sang qui s'agglutinent au cours de la coagulation. AGGRENOX agit en empêchant précocement la formation de caillots de sang (processus appelé thrombose).

#### Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Ne prenez pas AGGRENOX si :

- vous êtes sensible ou allergique à l'un des composants du médicament, y compris l'AAS (Aspirin<sup>®</sup>) (voir Ingrédients non médicinaux);
- vous êtes allergique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);

- vous avez des ulcères gastriques ou duodénaux en évolution ou des troubles de saignements;
- vous souffrez d'asthme, de rhinite ou de polypes nasaux; ou
- vous avez une intolérance au fructose et/ou galactose;
- vous êtes au troisième trimestre de votre grossesse.

#### Ingrédients médicinaux :

AGGRENOX est une association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique (AAS). AGGRENOX n'est pas interchangeable avec les composants individuels de l'AAS et du dipyridamole.

#### Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) :

Acide stéarique, acide tartrique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, diméthicone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, gomme arabique, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose, povidone, stéarate d'aluminium, sucrose, talc et triacétine.

La coque de la capsule contient de la gélatine, de l'oxyde de fer rouge et jaune, du dioxyde de titane et de l'eau.

#### Présentation :

Capsules - chaque capsule contient des granules jaunes de dipyridamole (200 mg) à libération prolongée et un comprimé blanc et rond d'AAS (25 mg).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT de prendre AGGRENOX, vous devriez discuter avec votre médecin ou pharmacien si :**

- vous êtes enceinte ou désirez le devenir. Votre médecin vous dira que ce médicament ne devrait pas être utilisé au cours du troisième trimestre de la grossesse et discutera avec vous si celui-ci devrait être utilisé au cours du premier et du deuxième trimestre;
- vous allaitez. Le dipyridamole et l'AAS sont excrétés dans le lait maternel. Discutez-en avec votre médecin;
- vous consommez des boissons alcoolisées;
- vous avez d'autres problèmes de santé, tels qu'une anémie, une maladie hépatique, une affection rénale, des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, de troubles hématologiques (tels que hémophilie), de maladie cardiaque (y compris l'angor et une crise cardiaque récente), de goutte et des menstruations anormales ou saignement vaginal;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris tout médicament vendu sans ordonnance; des médicaments tels que de l'acide acétylsalicylique; des médicaments indiqués pour réduire la formation de caillots de sang, tels que la warfarine et l'héparine; des agents antiplaquettaires (p. ex., clopidogrel et ticlopidine), des AINS indiqués pour traiter des affections musculaires ou articulaires douloureuses et/ou inflammatoires; ou des médicaments antidiabétiques. (Voir Interactions médicamenteuses);
- vous devez subir une chirurgie. Votre médecin pourrait vous demander de cesser de prendre AGGRENOX

- pendant 10 jours avant votre chirurgie;
- vous avez déjà eu un AVC hémorragique (AVC dû à un saignement).

L'utilisation quotidienne prolongée de l'ibuprofène peut affecter les bienfaits préventifs d'AGGRENOX. (Voir «Interactions médicamenteuses»).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

NE PAS prendre d'autres médicaments sans l'avis de votre médecin. Veuillez mentionner à votre médecin, infirmière ou pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

AGGRENOX contient de l'AAS (Aspirin®\*). Vous ne devriez pas prendre AGGRENOX avec les médicaments suivants sans consulter votre médecin :

- autres médicaments contenant de l'AAS;
- autres anticoagulants (p. ex. warfarine ou héparine);
- agents antiplaquettaires (p. ex. clopidogrel, ticlopidine);
- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS : p. ex. sertraline, fluoxétine);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris l'ibuprofène);
- méthotrexate;
- médicaments contre la goutte;
- anagrélide (agent qui réduit le nombre de plaquettes) ;
- adénosine;
- inhibiteurs de la cholinestérase (p. ex. certains médicaments utilisés pour traiter la myasthénie);
- acétazolamide;
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (p.ex. énalapril, captopril);
- phénytoïne ou acide valproïque;
- bêta-bloquants (p. ex. aténolol, propranolol);
- corticostéroïdes (p. ex. prednisone);
- diurétiques (p. ex. hydrochlorothiazide, furosémide);
- hypoglycémiant par voie orale utilisés pour traiter le diabète.

Si vous ressentez des symptômes tels que des étourdissements ou une confusion, vous devriez éviter d'effectuer des tâches possiblement dangereuses, comme conduire ou faire fonctionner des machines.

## UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

*Adultes (y compris les personnes âgées) :*

La dose recommandée est d'une capsule deux fois par jour, soit une capsule le matin et une capsule le soir avec ou sans aliments. Les capsules doivent être avalées entières sans les mâcher.

*Options de traitement possibles en cas de maux de tête intolérables :*

En cas de maux de tête intolérables durant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de prendre une capsule d'AGGRENOX au coucher, et de prendre une faible dose d'acide acétylsalicylique (AAS) seul le matin. Puisque les maux de tête devraient s'estomper avec la poursuite du traitement, il est habituellement possible de reprendre l'administration biquotidienne d'AGGRENOX après une semaine environ.

### *Enfants et adolescents :*

L'utilisation d'AGGRENOX n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

### Omission de dose :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, attendez et prenez la prochaine dose comme prévu. Ne doublez pas la dose.

### Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le centre antipoison régional ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital, et ce, même en l'absence de symptômes.

Ne pas dépasser la dose recommandée d'AGGRENOX. Si vous prenez accidentellement plus de capsules que le nombre recommandé, veuillez obtenir immédiatement des soins médicaux, soit en communiquant avec votre médecin ou en vous rendant à l'hôpital le plus près. Veuillez toujours apporter le contenant étiqueté de médicament avec vous peu importe s'il contient ou non des capsules AGGRENOX. Les symptômes de surdosage, particulièrement chez les personnes âgées, comprennent : bourdonnement d'oreilles, sensation de perte auditive et maux de tête.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Étant donné qu'AGGRENOX est un médicament d'ordonnance, il peut causer des effets secondaires. Dans la plupart des cas, ces effets secondaires sont bénins et peuvent disparaître à la poursuite du traitement. Vous devriez discuter des risques associés à la prise d'AGGRENOX par rapport aux avantages prévus avec votre médecin. Si vous ressentez des effets inhabituels ou indésirables avec AGGRENOX, vous devriez communiquer avec votre médecin.

Certains patients qui amorcent un traitement par AGGRENOX peuvent avoir un mal de tête intense dû à la dilatation des vaisseaux sanguins dans le cerveau causée par la composante dipyridamole du médicament. L'intensité du mal de tête a tendance à diminuer et à disparaître au fur et à mesure que l'organisme s'habitue au médicament. Si vous éprouvez un mal de tête intense, veuillez communiquer avec votre médecin.

Étant donné qu'AGGRENOX est un anticoagulant, vous pourriez avoir un saignement de nez, vos gencives pourraient saigner lorsque vous mangez ou vous vous brossez les dents, il pourrait y

avoir du sang dans votre urine ou vos selles ou vous pourriez être plus sensible aux ecchymoses (bleus). Si vous présentez un saignement anormal ou excessif, veuillez en aviser votre médecin.

*Effets secondaires très courants* : maux de tête, étourdissements, dyspepsie, diarrhée, nausées, douleur abdominale.

*Effets secondaires courants* : anémie, réaction d'hypersensibilité (telle qu'éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, œdème), migraine, vomissements, évanouissement, douleur musculaire, saignement dans le cerveau.

*Effets secondaires peu courants* : diminution de la tension artérielle, ulcère gastrique, battements de cœur rapides, saignement intra-oculaire, bouffées de chaleur.

*Effets secondaires rares* : anémie due à une carence en fer, diminution de la numération plaquettaire et érosion de la paroi gastrique.

Les effets secondaires suivants ont également été signalés : taches violacées sur la peau, prolongation du temps de saignement, saignement après une chirurgie ou d'autres interventions.

Si l'un ou l'autre de ces symptômes vous incommodent, consultez votre médecin.

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre des effets suivants :

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES - INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
<b>Symptôme / effet</b>		<b>Discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien</b>
		<b>Si grave seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Courant</b>	Réaction allergique (symptômes tels que démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, difficulté à respirer, etc.)			✓
	Saignement interne accompagné de symptômes tels que des ecchymoses, un saignement de nez et au niveau des gencives, du sang dans l'urine, des selles foncées, une douleur abdominale persistante et des vomissements			✓
	Troubles gastro-intestinaux, tels que des ulcères, ou gastrite (inflammation de			✓

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES - INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
<b>Symptôme / effet</b>		<b>Discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien</b>
		<b>Si grave seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
	l'estomac) accompagnée de symptômes tels qu'une douleur abdominale, du sang dans l'urine ou des selles foncées			
	Anémie (réduction du nombre des globules rouges) accompagnée de symptômes tels que fatigue, essoufflement, perte d'endurance et battements de cœur rapides		✓	
<b>Peu courant</b>	Aggravation des problèmes cardiaques, tels que l'angor (accompagnée de symptômes tels que faiblesse, douleur et essoufflement)		✓	

*Cette liste d'effets secondaires possibles ne devrait pas vous alarmer. Il est possible que vous ne ressentiez aucun de ces effets.*

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par AGGRENOX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### **ENTREPOSAGE**

- Les capsules AGGRENOX doivent être gardées hors de la portée des enfants.
- AGGRENOX devrait être entreposé à la température ambiante (15 à 30 °C). Veuillez garder AGGRENOX dans le contenant scellé fourni par votre médecin ou votre pharmacien et le protéger de l'humidité excessive.
- La date de péremption de ce médicament est indiquée sur l'étiquette. Ne pas utiliser ce médicament après cette date.

## DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance de 3 façons :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le soumettant par :

- Télécopieur sans frais au 1-866-678-6789; ou
- Courrier à : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Localisateur postal 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives relatives à la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet<sup>MC</sup> à : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements au sujet de la prise en charge d'effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne vise pas à fournir des conseils d'ordre médical.*

## **POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Ce document et la monographie de produit complète préparés à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : <http://www.boehringer-ingenelheim.ca> ou en communiquant avec la compagnie, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1 800 263-5103, poste 84633 (Information médicale).

Veuillez consulter notre site web pour tout nouveau renseignement.

Ce dépliant a été préparé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.

Dernière révision : 11 août 2015

\* Aspirin<sup>®</sup> est une marque déposée de Bayer AG.