

INFORMATIONS THERAPEUTIQUES

SNS-ASA EC
Comprimés de 80 mg
(Comprimés à libération retardée d'acide acétylsalicylique, USP)

Analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire

SANIS HEALTH INC.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Date de révision:
29 novembre 2019

www.sanis.com

Numéro de contrôle: 227459

INFORMATIONS THERAPEUTIQUES

SNS-ASA EC
Comprimés de 80 mg
(Comprimés croquables d'acide acétylsalicylique, USP)

CLASSE THERAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire

| Voie d'Administration | Forme posologique/teneur | Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants |
|------------------------------|--|--|
| Orale | Comprimés à libération retardée/ E.C. 80 mg | Acide stéarique, acide sorbique, acide sulfurique, amidon prégélifié, bicarbonate de soude, citrate triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, polydiméthylsiloxane, polysorbate, , silice méthylée, stéarate de glycérol, talc. |

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'acide acétylsalicylique (AAS) est indiqué pour la fièvre et le soulagement des douleurs d'intensité faible à modérée dans diverses conditions relatives telles que des douleurs musculaires, le rhume et la grippe, mal de tête, arthrite ou rhumatisme, migraine, crampes menstruelles, suite à une intervention dentaire, maux de dents, entorses et foulures.

SNS-ASA EC peut être administré aux enfants uniquement pour soulager la douleur rhumatismale ou arthritique légère à modérée sous la surveillance d'un médecin.

CONTRE-INDICATIONS

Sensibilité aux ingrédients; ulcère gastroduodéal actif.

MISES EN GARDE

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

Ne pas administrer aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans qui ont la varicelle ou qui présentent des symptômes du rhume ou de la grippe. L'AAS est liée au syndrome de Reye, une maladie rare, mais grave.

PRÉCAUTIONS

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

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

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

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

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

Les salicylates peuvent modifier les résultats des tests de la fonction thyroïdienne

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

Bien que les salicylates à fortes doses soient des agents uricosuriques, des petites quantités peuvent réduire la clairance de l'acide urique, diminuant ainsi les effets uricosuriques d'autres médicaments.

Les salicylates retardent également l'élimination rénale du méthotrexate.

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

Les effets hyponatrémiques et hypotensifs des inhibiteurs de l'ECA pourraient être réduits par la prise concomitante d'AAS en raison de l'effet indirect de ce médicament sur la voie de la conversion de la rénine en angiotensine. L'interaction possible pourrait dépendre de la dose d'AAS.

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Oreille : acouphène, vertige et perte auditive.

Hématologique : leucopénie, thrombocytopénie, purpura et anémie.

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

Divers : confusion mentale, somnolence, sudation, soif.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

Symptômes

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

Traitement

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire

SNS-ASA EC : le médicament est pris selon les recommandations du médecin. Les recommandations mentionnées peuvent être suivies.

Posologie pédiatrique: Moins de 6 ans: telle que mentionné par votre médecin

6, 7 et 8 ans: 4 comprimés

9 et 10 ans: 5 comprimés

11 ans et plus: 6 comprimés

La posologie peut être répétée toutes les 4 heures, mais pas plus de 5 fois par jour

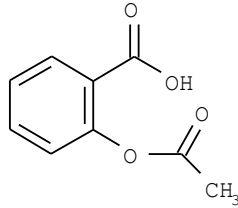
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre: Acide acétylsalicylique

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

Formule développée:



Formule moléculaire: C₉H₈O₄

Masse moléculaire: 180.16 g/mol

Propriétés physicochimiques

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

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

Valeur du pK (25 °C): 3.49

Point de fusion: 135 °C (chauffage rapide)

COMPOSITION

SNS-ASA EC

Chaque comprimé contient 80 mg d'acide acétylsalicylique comme ingrédient actif.

Ingrédients non médicinaux: Acide stéarique, acide sorbique, acide sulfurique, amidon prégélifié, bicarbonate de soude, citrate triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, polydiméthylsiloxane, polysorbatesilice méthylée, stéarate de glycérol, talc.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

SNS-ASA EC

Chaque comprimé entérosoluble, de forme ronde et de couleur blanche contient 80 mg d'acide acétylsalicylique. Contenants de 500 comprimés.

STABILITÉ ET CONSIGNES D'ENTREPOSAGE

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

PHARMACOLOGIE

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

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

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

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

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

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

Les salicylates sont principalement éliminés par voie rénale, à la fois par la filtration glomérulaire et l'excrétion tubulaire, sous forme d'acide salicylique libre et d'acide salicylurique

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

Analésique

L'effet analésique de l'AAS est reconnu et mis à profit en clinique depuis plus d'un demi-siècle. L'analésie produite par l'AAS est modérée, mais s'est révélée très utile pour le traitement de la douleur pathologique légère ou d'intensité modérée. En ce qui concerne le lieu d'action, il semble que des facteurs tant périphériques que liés au SNC contribuent considérablement au soulagement de la douleur produit par l'AAS. Quant au mécanisme d'action, les données accumulées au cours des dernières années indiquent que l'AAS inhibe la synthèse et la libération des prostaglandines, ce qui prévient la sensibilisation des récepteurs de la douleur à la stimulation mécanique ou à d'autres médiateurs.

Antipyrétique

L'inhibition de la synthèse et de la libération des prostaglandines intervient également dans l'effet antipyrétique de l'AAS. L'AAS produit une réduction significative de la température corporelle en présence de fièvre, mais n'a que peu d'effet sur la température en l'absence de fièvre. La température corporelle est maintenue par un équilibre délicat entre la production et la perte de chaleur, l'hypothalamus régulant la valeur à laquelle la température corporelle est maintenue. La fièvre est déclenchée par la synthèse et la libération de prostaglandines dans la région où la température est régulée, et l'AAS agit en entravant ce processus. Il n'y a pas de réduction de la production de chaleur, mais plutôt une augmentation de la dissipation de chaleur par l'accroissement du débit sanguin périphérique et par la transpiration.

Effet anti-inflammatoire

Les composantes de l'effet anti-inflammatoire des salicylates sont l'augmentation de la résistance capillaire, ce qui réduit la fuite capillaire en réponse aux toxines locales, l'interférence avec la production d'enzymes lysosomiales dégradant les tissus et l'inhibition de la synthèse des prostaglandines E, puissants médiateurs du processus inflammatoire. En plus d'inhiber la synthèse des prostaglandines, l'AAS entrave l'activation des lymphocytes et la production de lymphokines. Les lymphokines sont produites par les lymphocytes thymodépendants activés, qui sont abondants dans les tissus inflammatoires des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Elles augmentent la perméabilité vasculaire et le chimiotactisme des leucocytes, activent les macrophages et stimulent la synthèse d'ADN des lymphocytes. Elles déclenchent en outre la libération d'enzymes lysosomiales dégradant les tissus ainsi que de prostaglandines. En plus d'être à l'origine de beaucoup des manifestations de l'inflammation, les prostaglandines agissent comme un puissant mécanisme de rétroaction négative en inhibant la production de lymphokines. Une étude approfondie des effets de l'AAS sur l'axe lymphocyte/macrophage durant l'inflammation a été publiée récemment.

TOXICOLOGIE

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

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

Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique ont été menées chez la souris et le rat.

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

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

REFERENCES

1. Abbott F, Kassam J, Orr J, and K. Farrell. The effects of aspirin on valproic acid metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 40:94-100.
2. Boyd EM. Analgesic abuse. Maximal tolerated daily doses of acetylsalicylic acid. *Can Med Ass J* 1968; 99: 790-8.
3. Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxic Appl Pharmac* 1959; 1: 229-39.
4. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents: the salicylates. *In: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, Hardman JG, Limbird LE, Gilman (eds), McGraw-Hill, USA, 1996.*
5. Hennekens CH, Peto R, Hutchison GB, Doll R. An overview of the British and American aspirin studies. *N Engl J Med* 1988; 318: 923-4.
6. Hogben AMC, Tocco DJ, Brodie BB, Schanker LS. On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J Pharm Ther* 1959; 125: 275-82.
7. Malseed R, Malseed Z. Aspirin: a pharmacologic profile. *Amer J Pharm* 1978; July-Aug: 99-106.
8. Morley J. Mechanism of action of aspirin in inflammation. *Proc Roy Soc Med* 1977; 70: 32-6.
9. Orme M. Aspirin all round? *Br Med J* 1988; 296: 307-8.
10. Rowland M, Riegelman S. Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man. *J Pharm Sci* 1968; 57: 1313-9.
11. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-5.
12. Wright HN. Chronic toxicity studies of analgesic and anti-pyretic drugs and congeners. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 11: 280-92.