

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg

comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée, USP

81 mg

Antiagrégant plaquettaire

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date de révision :
24 Juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260524

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	10
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	13
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
MICROBIOLOGIE.....	23
TOXICOLOGIE.....	23
RÉFÉRENCES.....	25
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 38

AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg
comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée, USP
81 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	comprimés à libération prolongée, 81 mg	amidon de maïs, bleu FD&C no 1, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyl cellulose, polyéthylène glycol, talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg (acide acétylsalicylique, AAS) à faible dose (LD) est indiqué dans les cas ci-dessous parce qu'il inhibe l'agrégation plaquettaire.

- Réduction du risque de mortalité vasculaire quand un infarctus aigu du myocarde est soupçonné
- Réduction du risque d'un **premier** infarctus du myocarde non fatal quand ce risque est suffisamment élevé selon le médecin.
 - Il n'y a pas de données sur la réduction du risque d'un **premier** infarctus du myocarde fatal.
 - AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg ne réduit le risque ni de mortalité cardiovasculaire, ni d'un **premier** accident vasculaire cérébral (AVC) fatal ou non.

La baisse du risque d'un **premier** infarctus du myocarde non fatal doit être évaluée à la lumière du risque beaucoup plus faible mais non négligeable d'AVC hémorragique ainsi que d'hémorragie digestive.

- Réduction du risque de morbidité et de décès chez les patients atteints d'angine de poitrine instable et ceux ayant déjà subi un infarctus du myocarde
- Réduction du risque d'accès ischémiques transitoires (AIT) et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athéromotique
- Prophylaxie de la thromboembolie veineuse après une arthroplastie totale

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique (AAS), aux salicylates, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux analgésiques, aux antipyrétiques ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique Présentation, composition et conditionnement de la monographie.
- Ulcère gastro-duodénal actif
- Antécédents d'ulcère gastro-intestinal
- Diathèse hémorragique
- Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque congestive actives ou graves
- Antécédents d'asthme provoqué par la prise de salicylates ou de substances ayant une action semblable, notamment les AINS.
- Prise concomitante de méthotrexate à raison de 15 mg ou plus par semaine (voir Interactions médicamenteuses)
- Dernier trimestre de la grossesse (voir Populations particulières)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'AAS est une des causes les plus fréquentes d'empoisonnement accidentel chez les enfants en bas âge. Garder les comprimés hors de la portée des enfants.

Les salicylates doivent être administrés avec prudence dans les cas suivants :

- Hypertension non maîtrisée
- Altération de la fonction hépatique ou rénale ou de la circulation cardiovasculaire (p. ex. maladie vasculaire rénale, insuffisance cardiaque congestive, déplétion volémique, intervention chirurgicale lourde, septicémie ou hémorragie majeure)
- Antécédents de tendances hémorragiques, d'anémie grave et/ou d'hypothrombinémie
- Traitement concomitant par un anticoagulant (voir Interactions médicamenteuses)
- Traitement concomitant par les AINS comme l'ibuprofène et le naproxène chez les patients qui prennent l'AAS (voir Interactions médicamenteuses)

Hypersensibilité

L'AAS peut précipiter un bronchospasme et provoquer des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les facteurs de risque sont la présence d'asthme bronchique, du rhume des foies, de polypes nasaux ou d'une maladie respiratoire chronique. De telles réactions sont aussi possibles chez les patients qui présentent des réactions allergiques (p. ex. réactions cutanées, démangeaisons, urticaire) à d'autres substances.

Sang

En raison de son effet sur l'agrégation plaquettaire, l'AAS peut être associé à un risque accru d'hémorragie. La prudence s'impose quand on prescrit en même temps un salicylate et un anticoagulant, car les salicylates peuvent réduire la concentration plasmatique de prothrombine.

Considérations péri-opératoires

Comme il exerce un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire qui persiste pendant plusieurs jours après la prise, l'AAS peut entraîner un accroissement de la tendance hémorragique pendant et après une chirurgie (y compris une petite chirurgie, p. ex. extraction dentaire).

Populations particulières

Femmes qui essaient de concevoir :

Au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, les femmes ne doivent prendre un médicament contenant de l'acide acétylsalicylique qu'en cas de nécessité absolue. Si une femme prend un médicament contenant de l'acide acétylsalicylique pendant la période où elle essaie de concevoir, ou au premier ou deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement, aussi courte que possible.

D'après les données publiées limitées, les études menées chez l'humain n'ont révélé aucun effet constant de l'acide acétylsalicylique sur la fertilité; les études menées chez l'animal n'ont produit aucune donnée probante concluante.

Femmes enceintes

L'acide acétylsalicylique inhibe la synthèse des prostaglandines. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques font craindre un risque accru de fausse couche et de malformation après la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. On estime que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Les données disponibles ne corroborent pas une association entre la prise d'acide acétylsalicylique et un risque accru de fausse couche. Dans le cas de l'acide acétylsalicylique, les données épidémiologiques disponibles concernant les malformations ne concordent pas. Cependant, on ne peut pas exclure un risque accru de laparochisis. Une étude prospective sur l'exposition au médicament en début de grossesse (premier trimestre) menée auprès d'environ 14 800 paires mère-enfant n'a montré aucun lien avec un taux supérieur de malformations.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- un dysfonctionnement rénal pouvant mener à une insuffisance rénale avec oligohydramnios.

La prise de tout inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en fin de grossesse peut exposer la mère et l'enfant à :

- la prolongation possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant se manifester même à de très faibles doses;
- l'inhibition des contractions utérines, qui peut entraîner un retard ou un allongement du temps de travail. L'acide acétylsalicylique est donc contre-indiqué au cours du troisième

trimestre de la grossesse.

Femmes qui allaitent :

De petites quantités d'AAS et de ses métabolites passent dans le lait maternel. Comme on n'a pas observé d'effets indésirables chez le nourrisson quand la mère prenait le médicament de temps en temps, l'interruption de l'allaitement n'est dans ce cas pas nécessaire. Toutefois, les femmes qui prennent le médicament régulièrement ou à fortes doses doivent cesser d'allaiter.

Enfants

On a avancé qu'il pourrait y avoir un lien entre le syndrome de Reye et la prise de salicylates, mais ce lien n'a pas été démontré. Le syndrome de Reye a aussi été observé chez de nombreux patients qui n'avaient pas pris de salicylates. Avant d'administrer l'AAS à des enfants et des adolescents qui présentent une infection virale accompagnée ou non de fièvre, il faut consulter un médecin. En présence de certaines maladies virales, surtout l'infection par le virus grippal A ou B et la varicelle, le syndrome de Reye – maladie très rare mais pouvant menacer le pronostic vital et exigeant une intervention médicale rapide – peut survenir. Le risque peut être plus élevé quand l'AAS est utilisé en présence de ces maladies, mais on n'a pas prouvé qu'il y avait un lien de causalité. En présence de ces maladies, des vomissements persistants peuvent être un signe du syndrome de Reye.

Diminution de l'élimination de l'acide urique

La prise de faibles doses d'AAS diminue l'élimination de l'acide urique, ce qui peut déclencher la goutte quand l'élimination de l'acide urique a déjà tendance à être basse.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), l'AAS peut entraîner une hémolyse ou une anémie hémolytique. Les facteurs qui peuvent accroître le risque d'hémolyse sont la prise de fortes doses, la fièvre et les infections aiguës.

Personnes âgées

En général, il faut administrer l'AAS avec prudence aux personnes âgées (≥ 60 ans) vu que ces patients pourraient être plus susceptibles de présenter des réactions indésirables.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les salicylates peuvent modifier les résultats des tests de la fonction thyroïdienne. Des cas isolés de perturbations de la fonction hépatique (hausse des transaminases) ont été décrits.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Beaucoup des réactions indésirables causées par l'ingestion d'AAS dépendent de la dose. Voici une liste des réactions indésirables signalées dans la littérature, tant dans un contexte clinique que dans le cadre de la pharmacovigilance.

Appareil gastro-intestinal (la fréquence et la gravité de ces effets indésirables sont dépendantes de la dose) : nausées, vomissements, diarrhée, hémorragie/ulcération gastro-intestinales, dyspepsie, brûlures d'estomac, hématurie et melena, douleur abdominale, rarement, inflammation gastro-intestinale, et sténose intestinale « en diaphragme » de fréquence inconnue (particulièrement en cas de traitement à long terme).

Hémorragie : en raison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, des hémorragies, telles qu'hémorragies périopératoires, hématomes, épistaxis, hémorragies génito-urinaires et hémorragies gingivales, peuvent survenir.

Les hémorragies graves, telles qu'hémorragies digestives et cérébrales, sont rares. Des cas isolés d'hémorragies pouvant menacer le pronostic vital ont été signalés, surtout chez des patients présentant une hypertension non maîtrisée et/ou qui prenaient aussi un antihémostatique.

Oreille : étourdissements, acouphène, vertiges, perte d'audition. On a signalé des étourdissements et un acouphène, lesquels peuvent témoigner d'un surdosage.

Système hématologique : leucopénie, thrombocytopénie, purpura, anémie. L'anémie accompagnée de signes de laboratoire et de symptômes cliniques tels qu'asthénie, pâleur et hypoperfusion est généralement causée par une hémorragie (p. ex. microhémorragie occulte et hémorragie aiguë ou chronique). Chez des patients présentant une forme grave du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), on a signalé une hémolyse et une anémie hémolytique.

Peau et hypersensibilité : urticaire, prurit, éruptions cutanées, asthme, anaphylaxie, œdème, congestion nasale et rhinite. Des réactions allergiques graves (p. ex. choc anaphylactique) sont très rarement signalées.

Divers : confusion mentale, somnolence, transpiration, soif. On a dans de très rares cas signalé une altération transitoire de la fonction hépatique avec hausse des transaminases hépatiques. Des cas d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La prudence s'impose quand l'AAS est pris avec des produits qui ont aussi des effets anticoagulants ou antiplaquettaires, car ces effets peuvent être potentialisés. Les médicaments qui se lient aux protéines doivent aussi être utilisés avec prudence, car l'AAS peut déloger ces médicaments de leurs sites de liaison protéiques.

Interactions contre-indiquées

Méthotrexate (15 mg ou plus par semaine) : Accroissement de la toxicité hématologique du méthotrexate (réduction de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et délogement du méthotrexate de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques par les salicylates). Voir Contre-indications.

Interactions médicament-médicament

Méthotrexate (15 mg ou moins par semaine) : Les salicylates peuvent retarder l'élimination du méthotrexate en réduisant sa clairance rénale et en le délogeant de ses sites de liaison protéiques, ce qui en accroît la toxicité hématologique.

Anticoagulants, thrombolytiques/autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou de l'hémostase (p. ex. warfarine et héparine) : La prudence s'impose quand on prescrit un salicylate et un anticoagulant/ thrombolytique/autre inhibiteur de l'agrégation plaquettaire ou de l'hémostase de façon concomitante, car les salicylates peuvent réduire la concentration plasmatique de prothrombine, ce qui accroît le risque d'hémorragie.

Hypoglycémiant oraux (p. ex. insuline et sulfonylurées) : Les fortes doses de salicylates exercent une action hypoglycémiant et peuvent potentialiser l'effet des hypoglycémiant oraux. Les personnes diabétiques qui prennent un salicylate et un hypoglycémiant doivent être surveillées de près, une réduction de la dose de la sulfonylurée pouvant être nécessaire.

Diurétiques : En association à de fortes doses d'acide acétylsalicylique, les diurétiques produisent une réduction de la filtration glomérulaire en réduisant la synthèse des prostaglandines. Par conséquent, prise d'un salicylate peut réduire l'élimination de sodium.

Médicaments uricosuriques : À fortes doses, les salicylates sont des médicaments uricosuriques; de plus faibles doses peuvent réduire la clairance de l'acide urique et donc atténuer les effets uricosuriques d'autres médicaments.

Acide valproïque : Les salicylates peuvent altérer le métabolisme de l'acide valproïque (AVP) et déloger l'AVP de ses sites de liaison protéiques, ce qui pourrait en intensifier les effets. La prudence s'impose quand l'AVP est pris avec un salicylate. Une utilisation en concomitance peut accroître la fréquence de l'ulcération et des hémorragies gastro-intestinales.

Glucocorticoïdes (systémiques), sauf l'hydrocortisone administrée pour le traitement de substitution en présence de la maladie d'Addison : Réduction des concentrations sanguines du salicylate pendant le traitement par un corticostéroïde et risque de surdosage par le salicylate après ce traitement, parce que les corticostéroïdes augmentent l'élimination des salicylates.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) : 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 (soit une inhibition des prostaglandines vasodilatatrices entraînant une réduction de la filtration glomérulaire). L'interaction possible pourrait dépendre de la dose d'AAS (3 g ou plus par jour).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : Risque accru d'hémorragie digestive haute en raison d'un effet possiblement synergique.

Digoxine : Les concentrations plasmatiques de digoxine augmentent en raison d'une diminution

de l'élimination rénale.

AINS

AAS et autres AINS

La prise concomitante d'un AINS et de fortes doses d'un salicylate (3 g ou plus par jour) peut accroître le risque d'ulcères et d'hémorragie gastro-intestinale en raison d'un effet synergique.

Ibuprofène : L'ibuprofène peut entraver les effets antiplaquettaires de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour). L'utilisation quotidienne prolongée d'ibuprofène peut diminuer l'efficacité de l'AAS en ce qui a trait à la cardioprotection et à la prévention de l'AVC. Afin d'atténuer au minimum cette interaction, les utilisateurs réguliers d'ibuprofène et d'AAS à faible dose et à libération immédiate doivent prendre l'ibuprofène au moins 11 heures avant ou une heure après leur dose quotidienne d'AAS. L'utilisation d'AAS à libération prolongée (p. ex. à enrobage gastro-résistant) n'est pas recommandée chez les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène.

Naproxène : Le naproxène peut atténuer l'inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire induite par l'acide acétylsalicylique. D'après des données pharmacodynamiques cliniques, l'administration concomitante (le même jour) de naproxène sodique durant au moins deux jours consécutifs inhibe l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'activité plaquettaire. Cette inhibition pourrait persister pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par le naproxène sodique. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue. L'administration de naproxène chez des patients présentant un risque cardiovasculaire accru peut limiter l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique (voir *Mises en garde particulières et précautions d'emploi*).

Les professionnels de la santé doivent informer les consommateurs et les patients sur l'utilisation concomitante appropriée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (c.-à-d. ibuprofène ou naproxène) et d'acide acétylsalicylique.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas mis en évidence d'interactions avec des aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas mis en évidence d'interactions avec des herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

Effets du médicament sur le mode de vie

Alcool : Aggravation des lésions de la muqueuse gastro-intestinale et allongement du temps de saignement en raison des effets additifs de l'acide acétylsalicylique et de l'alcool. Les patients qui consomment au moins 3 verres de boissons alcooliques par jour devraient consulter leur médecin avant usage.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg doivent de préférence être pris après les repas, avec beaucoup de liquide.

Considérations posologiques

Les directives posologiques correspondant à chaque indication figurent ci-dessous.

Inhibition de l'agrégation plaquettaire :

Suspicion d'infarctus aigu du myocarde : Dose initiale d'au moins 160 à 162.5 mg. Les comprimés doivent être croqués pour assurer l'absorption rapide du médicament dès qu'on soupçonne un infarctus du myocarde. Le patient doit continuer de prendre cette dose pendant les 30 jours suivants. Après 30 jours, il faut envisager poursuivre le traitement en respectant les directives concernant la posologie et l'administration pour la prévention de l'infarctus récidivant du myocarde (voir Infarctus du myocarde antérieur).

Prévention d'un premier infarctus du myocarde non fatal : de 81 à 325 mg une fois par jour, selon les besoins du patient d'après le médecin.

Infarctus du myocarde antérieur ou angine de poitrine instable : de 81 à 325 mg par jour, selon les besoins du patient d'après le médecin.

Accès ischémique transitoire et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérombotique : de 81 à 325 mg par jour, selon les besoins du patient d'après le médecin.

Infarctus : de 80 à 325 mg une fois par jour, selon les besoins du patient d'après le médecin.

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse après une arthroplastie totale de la hanche : de 162 à 325 mg par jour, selon les besoins du patient d'après le médecin.

SURDOSAGE

Surdosage léger ou début d'intoxication : sensation de brûlure dans la bouche, léthargie, nausées, vomissements, acouphène, transpiration, soif, tachycardie ou étourdissements.

Surdosage modéré : tous les symptômes de surdosage léger et tachypnée, hyperthermie, transpiration, déshydratation, baisse de la coordination, agitation et confusion mentale.

Surdosage grave : tous les symptômes de surdosage modéré et hypotension, hallucinations, stupeur, hypoglycémie, convulsions, œdème cérébral, oligurie, insuffisance rénale, insuffisance cardiovasculaire, coma, hémorragie, acidose métabolique et alcalose et/ou insuffisance respiratoires.

Traitement d'urgence

1 Hospitaliser le patient sans tarder et assurer une assistance cardiovasculaire et respiratoire.

- 2 Effectuer un lavage gastrique et administrer du charbon activé.
- 3 Vérifier et au besoin rétablir l'équilibre acido-basique.
- 4 Envisager la diurèse alcaline pour obtenir un pH urinaire d'entre 7,5 et 8 si la concentration plasmatique du salicylate est supérieure à 500 mg/L (3,6 mmol/L) chez un adulte ou à 300 mg/L (2,2 mmol/L) chez un enfant.
- 5 L'hémodialyse doit être envisagée en cas d'intoxication grave (800 mg/L [5,8 mmol/L] chez un adulte et 700 mg/L [5,0 mmol/L] chez un enfant), car l'élimination rénale des salicylates peut être lente si l'urine est acide et si une insuffisance rénale est présente. L'hémodialyse doit être envisagée en présence d'acidose métabolique systémique grave (pH artériel < 7,2), d'insuffisance rénale aiguë, d'œdème pulmonaire ou de symptômes liés au SNC, tels que somnolence, agitation, coma ou convulsions.
- 6 Compenser les pertes liquidiennes en administrant une solution hypotonique (p. ex. solution salée à 0,45 %) avec 50 à 100 g/L de glucose.
- 7 Administrer un traitement symptomatique.

La dose mortelle est de 10 à 30 g d'AAS. Toutefois (dans un cas), l'ingestion de 130 g d'AAS n'a pas entraîné la mort.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'AAS entrave la production de prostaglandines dans divers tissus et organes par acétylation de la cyclo-oxygénase. Les prostaglandines sont elles-mêmes de puissantes substances irritantes et chez l'humain, leur injection produit maux de tête et douleurs. Les prostaglandines semblent aussi sensibiliser les récepteurs de la douleur à d'autres substances nocives telles l'histamine et la bradykinine. En prévenant la synthèse et la libération des prostaglandines en présence d'inflammation, l'AAS peut empêcher la sensibilisation des récepteurs de la douleur.

L'AAS exerce son activité antipyrétique en entravant la production de prostaglandine E₁ dans le cerveau. La prostaglandine E₁ est une des plus puissantes substances pyrétiques connues.

L'AAS inhibe l'agrégation plaquettaire en entravant dans les plaquettes la production de thromboxane A₂, laquelle est en grande partie responsable des propriétés d'agrégation des plaquettes.

Des études *in vitro* ont montré que l'AAS accroît l'activité du système monoxyde d'azote (NO)-GMP cyclique et de l'hème oxygénase-1 (HO-1) en agissant sur le site de la NO- synthase endothéliale.

Pharmacocinétique

Absorption :

Pris par voie orale, l'AAS est rapidement absorbé dans l'estomac et l'intestin grêle proximal. La

muqueuse gastrique est perméable à la forme non ionisée de l'acide acétylsalicylique, qui traverse la paroi de l'estomac par un processus de diffusion passive.

Dans l'estomac de l'humain, l'absorption des salicylates est optimale quand le pH est d'entre 2,15 et 4,10. Dans l'intestin grêle, l'absorption est significativement plus rapide que dans l'estomac. Chez l'humain, après la prise par voie orale de 0,65 g d'AAS, la concentration plasmatique d'acétylsalicylate est habituellement d'entre 0,6 et 1,0 mg % 20 minutes après l'ingestion et n'est plus que de 0,2 mg % moins d'une heure plus tard. Pendant 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 étant maximale d'une à deux heures après la prise et étant en moyenne de 3 à 7 mg %. De nombreux facteurs influent sur la vitesse d'absorption de l'AAS chez une personne et à un moment donné, entre autres la désagrégation du comprimé, la solubilité, la taille des particules, le temps d'évacuation gastrique, l'état psychologique, l'état physique ainsi que la nature et le volume du contenu gastrique.

Distribution :

La distribution des salicylates dans la majorité des tissus et liquides organiques est rapide après l'absorption. Outre le plasma, les liquides où on a retrouvé des quantités importantes de salicylates après l'ingestion sont les liquides rachidien, péritonéal et synovial, la salive et le lait. Les tissus qui contiennent de fortes concentrations du médicament sont ceux des reins, du foie, du cœur et des poumons. Les concentrations sont en général 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, surtout l'albumine, tandis que la liaison de l'acide acétylsalicylique lui-même est très limitée. L'AAS peut toutefois acétyler diverses protéines, les hormones, l'ADN, les plaquettes et l'hémoglobine, ce qui explique au moins en partie sa vaste gamme d'actions pharmacologiques.

Métabolisme :

Le foie semble être le principal siège du métabolisme des salicylates, bien que d'autres tissus puissent aussi jouer un rôle. Les trois principaux produits du métabolisme 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 une fois l'absorption terminée. Toutefois, la demi-vie des salicylates va de 3,5 à 4,5 heures, ce qui veut dire que 50 % de la dose ingérée quitte la circulation pendant cette période.

Élimination :

Les salicylates sont principalement éliminés par le rein, à la fois par la filtration glomérulaire et l'excrétion tubulaire, sous forme d'acide salicylique libre et d'acide salicylurique ainsi que des glycuconjugués phénolique et acyle. Les salicylates peuvent être décelés dans l'urine peu après l'ingestion, mais l'élimination de toute la dose prend jusqu'à 48 heures. La vitesse d'élimination des salicylates libres varie beaucoup, les taux de récupération dans l'urine étant de 10 à 85 %

chez l'humain, surtout selon le pH urinaire. En général, on peut dire 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.

Après l'administration de 325 mg, l'élimination de l'AAS est linéaire et suit une cinétique du premier ordre. La demi-vie est plus longue quand de fortes doses sont administrées.

Populations et affections particulières :

L'absorption et la clairance des salicylates ne sont pas modifiées par le sexe et l'âge.

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé entérosoluble bleu, rond et portant l'inscription « APO » sur un côté et « 81 » sur l'autre, contient 81 mg d'acide acétylsalicylique.

Offert en bouteilles de 8, 24, 30, 90, 100, 120, 125, 180, 240, 250, 500 et 1000 comprimés.

Chaque comprimé AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg rond bleu contient 81 mg d'acide acétylsalicylique et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, bleu FD&C n° 1, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, copolymère d'acide méthacrylique, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

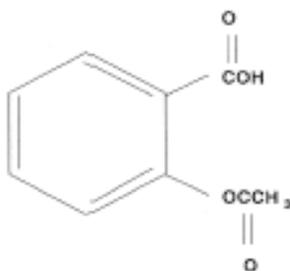
Marque nominative : acide acétylsalicylique

Nom chimique : acide 2-acétyloxybenzoïque; acétate d'acide salicylique

Formule moléculaire : C₉H₈O₄

Masse moléculaire : 180,16 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Granules blanches poudre.

Solubilité : Solubilité à 25 °C dans les solvants utilisés couramment :

Solvant	Solubilité (parties de solvant requises pour une partie de soluté)	Terme descriptif (selon la définition de l'USP)
Alcool	De 1 à 10	Facilement soluble
Chloroforme/éther	De 10 à 30	Soluble
Éther absolu	De 30 à 100	Peu soluble
Eau	De 100 à 1 000	Légèrement soluble

Solubilité dans l'acide chlorhydrique de normalité 0,1N (HCl 0,1N)

°C	(mg/mL)
30 °C	4,25
37 °C	5,65
50 °C	8,8

Valeur du pK (25 °C) : 3,49

Point de fusion : 135 °C (chauffage rapide)

ESSAIS CLINIQUES

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

On a mené une étude de biodisponibilité comparative auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'acide salicylique ont été mesurés et comparés à la suite de l'administration d'une dose orale unique d'AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg (acide acétylsalicylique) et d'Aspirin® à 81 mg (comprimé à libération prolongée). Les résultats des données d'observation sont résumés dans le tableau ci-dessous.

<p style="text-align: center;">Acide salicylique (n = 23) 3 comprimés d'AAS (acide acétylsalicylique) à enrobage gastro-résistant à 81 mg – à jeun D'après les données d'observation non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</p>				
Paramètre	AAS à faible dose quotidienne enrobée 81 mg Test	Aspirin® Substance de référence	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % [#]
AUC _T (ng•h/mL)	52449 53188 (17)	54697 55738 (20)	95.9	93.3 – 98.5
AUC _t (ng•h/mL)	53836 54691 (18)	55722 56873 (21)	96.6	94.0 – 99.3
C _{max} (ng/mL)	10220 10317 (14)	11330 11490 (17)	89.9	84.9 – 95.2
T _{max} [§] (h)	5.39 (16)	4.59 (19)		

Acide salicylique (n = 23) 3 comprimés d'AAS (acide acétylsalicylique) à enrobage gastro-résistant à 81 mg – à jeun D'après les données d'observation non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
T _{1/2} [§] (h)	2.10 (15)	2.03 (15)		

€ Aspirin® à faible dose quotidienne (acide acétylsalicylique) en comprimés à enrobage gastro-résistant à 81 mg, Bayer Canada, acheté au Canada.

§ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (coefficient de variation en %) seulement.

Basés sur la moyenne des moindres carrés.

Données démographiques et plan des essais

Essais sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire

No de l'essai et référence	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du	Nombre de sujets	Âge moyen (écart)	Sexe
Indication : Réduction du risque de mortalité vasculaire quand un infarctus aigu du myocarde est soupçonné					
ISIS – 2 Réf. 73	Essai multicentrique international, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire et plan factoriel 2 x 2	160 mg par voie orale pendant 30 jours après l'IM aigu soupçonné (suivi médian de jusqu'à 15 mois)	AAS 8587; streptokinase 8592; AAS + strep. 4292; placebo 4300	Non précisé	Non précisé
Indication : Réduction du risque d'un premier infarctus du myocarde non fatal quand ce risque est suffisamment élevé selon le médecin					
TPT Réf. 91	Essai factoriel avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo et en groupes parallèles	warfarine 4,1 mg (moyenne); AAS 75 mg	warfarine + AAS 127 warfarine + placebo de l'AAS 1268 AAS + placebo de la warfarine 1268 placebo de l'AAS + placebo de la warfarine 1272	45-69 ans	Hommes

No de l'essai et référence	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du	Nombre de sujets	Âge moyen (écart)	Sexe
HOT Réf. 59	Essai prospectif ouvert, avec répartition aléatoire et évaluation en aveugle des résultats Double insu pour le traitement par l'AAS	AAS 75 mg ou placebo; félodipine 5 mg, inhibiteurs de l'ECA, β -bloquants, diurétiques moyenne de 3,8 ans	19 567 sujets, dont 18 790 répartis au hasard pour recevoir l'AAS ou un placebo (AAS = 9399; placebo = 9391)	61,5 ans (50-80 ans)	Hommes : 53 % Femmes : 47 %
PHS Réf. 130	Essai à double insu, contrôlé par placebo, en groupes parallèles et avec plan factoriel 2 x 2 et répartition aléatoire	AAS 325 mg tous les deux jours pendant 60,2 mois	22 071 AAS = 11 037 Placebo = 11 034	40-84 ans	Hommes
Indication : Réduction du risque de morbidité et de décès chez les patients atteints d'angine de poitrine instable et ceux ayant déjà subi un infarctus du myocarde					
RISC Réf. 114	Essai multicentrique prospectif, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	AAS 75 mg par jour pendant 3 mois après un traitement i.v. initial par l'héparine de 5 jours	-Héparine 198 -AAS 189 -Héparine + AAS 210	58 ans	Hommes
Suivi de 12 mois des sujets de l'essai RISC	Essai multicentrique prospectif, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	AAS 75 mg par jour pendant 3 mois après un traitement i.v. initial par l'héparine de 5 jours	-Héparine 198 -AAS 189 - Héparine + AAS 210	58 ans	Hommes
Verheugt et coll. Réf. 136	Essai multicentrique comparatif et prospectif, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	AAS 100 mg pendant environ 3 mois	AAS 50 Placebo 50	AAS 61 ans Placebo 64 ans	AAS 72 % d'hommes Placebo 76 % d'hommes
SAPAT Réf. 77	Essai multicentrique prospectif, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	AAS 75 mg par jour pendant jusqu'à 6 ans (médiane : 50 mois)	AAS 1009 Placebo 1026	52 ans	AAS 51 % d'hommes Placebo 53 % d'hommes

No de l'essai et référence	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du	Nombre de sujets	Âge moyen (écart)	Sexe
Indication : Réduction du risque d'accès ischémiques transitoires (AIT) et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérotrombotique					
SALT Réf. 120	Essai multicentrique prospectif, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	AAS 75 mg par jour pendant au moins 12 mois et au plus 63 mois (moyenne : 30,6 mois)	AAS 676 Placebo 684	50-79 ans AAS moyenne de 67 ans Placebo moyenne de 66,8 ans	AAS 65,4 % d'hommes Placebo 66,2 % d'hommes
Lindblad et coll. Réf. 85	Essai prospectif, à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	AAS 75 mg par jour pendant 6 mois	AAS 117 Placebo 115	66 ans (40-81 ans)	75 % d'hommes

Résultats des essais

Résultats des essais sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire

No de l'essai	Principaux critères	Valeur connexe et signification statistique pour l'AAS par rapport au placebo et à la substance de	
Indication : Réduction du risque de mortalité vasculaire quand un infarctus aigu du myocarde est soupçonné			
		Valeur	AAS par rapport au placebo
ISIS – 2 Réf. 72	Décès d'origine vasculaire après 5 semaines	AAS 9,4 %, placebo 11,8 % Réduction du risque 23 %	2p < 0,00001 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo
Indication : Réduction du risque d'un premier infarctus du myocarde non fatal quand ce risque est suffisamment élevé selon le médecin			
TPT Réf. 91	Toute cardiopathie ischémique, soit somme des manifestations fatales ou non (c.-à-d. décès d'origine coronarienne et infarctus du myocarde fatal ou non)	AAS 10,2%, placebo 13,3 % Cardiopathie ischémique : réduction de 20 %	p = 0,04 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo

No de l'essai	Principaux critères	Valeur connexe et signification statistique pour l'AAS par rapport au placebo et à la substance de		
HOT Réf. 59	Toutes les manifestations cardiovasculaires majeures, soit les infarctus du myocarde fatals ou non, les AVC fatals ou non et tous les autres décès d'origine cardiovasculaire	Réduction de 15 % de toutes les manifestations cardiovasculaires et de 36 % de tous les infarctus du myocarde	p = 0,03 p = 0,002 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo	
PHS Réf. 130	Infarctus du myocarde fatal ou non	325 mg d'AAS tous les deux jours : réduction de 44 % du risque d'IM dans le groupe traité par l'AAS par rapport au groupe placebo Risque relatif de 0,56, IC de 95 % 0,45-0,70	p < 0,00001 p < 0,0001 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo	
Indication : Réduction du risque de morbidité et de décès chez les patients atteints d'angine de poitrine instable et ceux ayant déjà subi un infarctus du myocarde				
		Valeur	AAS par rapport au placebo	AAS par rapport au médicament comparateur
RISC Réf. 114	Décès et IM non fatal	5 jours : risque relatif 0,43 (IC 0,21-0,91) 30 jours : risque relatif 0,31 (IC 0,18-0,53) 90 jours : risque relatif 0,36 (IC 0,21-0,57)	p = 0,03 p < 0,0001 p < 0,0001 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo	Pas de supériorité statistiquement significative de l'héparine sur le placebo et pas de comparaison à l'AAS

No de l'essai	Principaux critères	Valeur connexe et signification statistique pour l'AAS par rapport au placebo et à la substance de		
Suivi de 12 mois des sujets de l'essai RISC Réf. 137	IM et décès	6 mois : AAS 35 manifestations héparine 76 manifestations Risque relatif 0,46 (IC 0,31-0,67) 12 mois : AAS 44 manifestations, héparine 85 manifestations Risque relatif 0,52 (IC 0,37-0,72)	p < 0,0001 p = 0,0001 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo	Pas de comparaison
Verheugt et coll. Réf. 85	Taux de récurrence d'infarctus	AAS 2 patients (4 %), placebo 9 patients (18 %)	p < 0,03 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo	Pas de comparaison
SAPAT Réf. 77	IM fatal ou non ou mort subite	AAS 8 %, placebo 12 %	p = 0,003 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo	Pas de comparaison
Indication : Réduction du risque d'accès ischémiques transitoires (AIT) et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérotrombotique				
SALT Réf. 120	Risque d'AVC ou de décès	Réduction du risque : 18 % Risque relatif 0,82 (IC 0,67-0,99)	p = 0,02 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo	
Lindblad et coll. Réf. 85	AVC (sans rétablissement total) après 6 mois	AAS 2 cas, placebo 11 cas	p = 0,01 Supériorité statistiquement significative de l'AAS sur le placebo	

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

Les plaquettes jouent un important rôle dans l'hémostase normale et des données cliniques, pathologiques et expérimentales indiquent que leur agrégation peut jouer un rôle tout aussi important dans l'évolution de divers états pathologiques, dont l'accident vasculaire cérébral, la cardiopathie ischémique et l'infarctus du myocarde. L'AAS inhibe l'agrégation plaquettaire en acétylant de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire, ce qui inhibe la production des prostaglandines PGG₂ et PGH₂, endoperoxydes précurseurs de la principale substance favorisant l'agrégation plaquettaire, la thromboxane A₂, qui est aussi un puissant vasoconstricteur.

Toutefois, l'AAS n'empêche ni l'adhésion des plaquettes aux parois des vaisseaux lésés ni la libération des granules que contiennent ces plaquettes adhérentes. Comme elles sont anucléées, les plaquettes ne peuvent synthétiser de nouvelles molécules enzymatiques pour remplacer celles qui ont été inactivées, de sorte que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg persiste durant toute la vie des plaquettes.

L'administration de 20 à 40 mg d'AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg par jour à des volontaires en santé a réduit la production de thromboxane par les plaquettes, mais n'a que partiellement inhibé l'agrégation plaquettaire. Chez des patients qui avaient présenté un infarctus du myocarde, l'administration de 50 mg d'AAS par jour a eu les mêmes effets que celle de 324 mg par jour sur la production de thromboxane, l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement. D'autres études ont montré que des doses d'AAS de 40 à 325 mg par jour réduisaient la production de thromboxane d'au moins 80 %, mais il fallait une dose d'AAS d'au moins 80 mg par jour pour obtenir une inhibition cumulative maximale de la fonction thrombocytaire. L'effet protecteur de l'AAS contre la thrombose ou l'athérosclérose expérimentale a été démontré dans plusieurs modèles animaux.

En plus d'inhiber la biosynthèse de la thromboxane A₂ par les plaquettes, l'AAS entrave la production de prostacycline (PGI₂) par les cellules endothéliales vasculaires, les endoperoxydes mentionnés ci-dessus étant des précurseurs tant de la thromboxane A₂ que de la prostacycline. Comme la prostacycline est l'un des plus puissants antiagrégants plaquettaires et vasodilatateurs, il semble que l'interférence de l'AAS avec les processus hémostatiques dépende de l'équilibre thromboxane-prostacycline. En fait, on a avancé que dans certaines conditions, de fortes doses d'AAS pourraient être thrombogènes. Cependant, contrairement aux plaquettes, les cellules endothéliales vasculaires sont capables de régénérer la cyclo-oxygénase dans un délai relativement court, de sorte que les doses thérapeutiques d'AAS inhibent probablement moins la production vasculaire de prostacycline que la production de thromboxane par les plaquettes. En fait, aucune donnée clinique n'indique que de fortes doses d'AAS entraînent une augmentation du risque de thromboembolie. En fait, c'est plutôt l'inverse qu'on a observé et, au cours d'une étude contrôlée, une dose d'AAS de 3,6 g par jour n'a pas produit de raccourcissement paradoxal du temps de saignement. Les plus faibles doses d'AAS rendent possible l'inhibition sélective de la synthèse de TxA₂ sans inhibition simultanée de la production de PGI₂.

L'utilité de l'AAS en présence d'un infarctus aigu du myocarde soupçonné a été étudiée au cours d'un important essai multicentrique mené auprès de plus de 17 000 patients. Après cinq semaines, le traitement par l'AAS avait réduit de 23 % le risque de mortalité vasculaire par

rapport au placebo. Ce traitement produit 24 décès et 14 manifestations non vasculaires de moins pour 1000 patients traités.

L'effet du délai entre l'apparition des symptômes et le début du traitement a aussi été examiné. Les chercheurs ont constaté que par rapport aux patients du groupe placebo, après cinq semaines, la réduction du risque de décès d'origine vasculaire était de 25 % chez les patients qui avaient commencé à prendre l'AAS peu après l'apparition des symptômes (de 0 à 4 heures) et de 21 % chez ceux qui avaient commencé plus tard (de 5 à 24 heures après l'apparition des symptômes). Le traitement hâtif par l'AAS a permis de sauver quatre vies de plus par tranche de 1000 patients que le traitement différé.

Un suivi de longue durée (jusqu'à 10 ans) des patients ayant participé à cet essai a révélé que l'avantage à court terme de l'AAS en ce qui a trait à la survie se maintenait à long terme et que cet avantage prolongé s'ajoutait à celui du traitement fibrinolytique.

L'utilité de l'AAS pour la prévention secondaire des manifestations thrombotiques est démontrée par une analyse poussée d'un certain nombre d'essais cliniques menés auprès de patients qui présentaient déjà une maladie vasculaire quelconque (infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, AVC ou ischémie cérébrale transitoire). Dans l'ensemble, ces études montrent que la monothérapie par des doses d'AAS de 75 à 325 mg par jour a produit une réduction de 26 à 28 % de la fréquence globale des IM, AVC et décès d'origine vasculaire. Des études ayant comparé directement de faibles doses à de fortes doses (30 à 1200 mg/jour) ont indiqué que les effets indésirables gastro-intestinaux étaient significativement moins courants avec les faibles doses.

Au cours d'une étude menée auprès de patients subissant un pontage aorto-coronaire, le risque de décès a été de 1,3 % dans le groupe de patients qui avait reçu une dose d'AAS de 80 à 650 mg dans les 48 heures suivant la revascularisation, mais de 4,0 % dans celui qui n'avait pas reçu de traitement ($p < 0,001$). L'incidence de l'infarctus du myocarde a été de 2,8 % dans le premier groupe par rapport à 5,4 % dans le second ($p < 0,001$). Dans l'ensemble, les manifestations fatales ou non ont été moins courantes dans le groupe traité par l'AAS (10,6 %) que dans le groupe non traité par l'AAS (18,6 %; $p < 0,001$). Les chercheurs du *Perioperative Ischemia Research Group* (PIRG) ont conclu que l'administration d'AAS peu après un pontage aorto-coronaire est sans danger et associée à une réduction du risque de décès et de complications ischémiques touchant le cœur, le cerveau, les reins et le tube digestif. À des doses quotidiennes totales d'AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg inférieures à 325 mg, l'effet sur les manifestations fatales et non fatales n'était pas lié à la dose.

Récemment, l'efficacité de l'AAS pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde et de l'AVC a fait l'objet de discussions. Deux importants essais avec répartition aléatoire, dont les résultats ont été publiés, ont été menés auprès de médecins de sexe masculin qui semblaient être en santé (22 000 aux États-Unis et 5000 au Royaume-Uni) pour évaluer l'utilisation prophylactique de l'AAS. Dans un aperçu des résultats réunis de ces essais, les chercheurs principaux ont affirmé qu'ensemble, ces deux essais sur la prévention primaire démontrent qu'il y a une réduction d'environ un tiers de la fréquence des infarctus du myocarde non fatals et que cette réduction est significative ($p < 0,0001$).

Par contre, au cours des deux mêmes essais, il n'y a pas eu de réduction de la mortalité vasculaire globale et il a semblé y avoir une légère augmentation du risque d'AVC non fatal invalidant. Actuellement, les possibilités d'application à la population générale de ces résultats, obtenus dans une population choisie, sont controversées. En outre, la posologie optimale n'est toujours pas déterminée. Par conséquent, selon les chercheurs principaux, quand un médecin envisage utiliser l'AAS pour la prévention primaire, il doit tenir compte du profil de risque cardiovasculaire du patient et mettre en balance les risques connus associés à l'AAS et la réduction clairement établie de l'incidence d'un premier infarctus du myocarde.

Effets de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire, le temps de saignement et le temps de coagulation chez des volontaires en bonne santé :

D'après des données expérimentales, l'ibuprofène pourrait inhiber les effets de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire lorsqu'il est administré de façon concomitante. Dans une étude, la prise d'une dose unique d'ibuprofène à 400 mg dans les huit heures précédant ou dans les 30 minutes suivant la prise d'AAS à libération immédiate (81 mg) a entraîné une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limites de ces données et les incertitudes entourant l'extrapolation de données *ex vivo* à la situation clinique signifient qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'utilisation régulière d'ibuprofène. En outre, on considère qu'aucun effet cliniquement significatif n'est susceptible de survenir à la suite de l'utilisation occasionnelle d'ibuprofène. Plus récemment, lors d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de sujets en bonne santé (Cryer et coll., 2005), on a montré l'absence d'interaction médicament-médicament lorsque l'AAS à libération immédiate (81 mg) était pris une heure avant l'ibuprofène (400 mg tid) et également lorsque l'ibuprofène était pris 11 heures avant la prise d'AAS à faible dose. Par conséquent, afin d'atténuer au minimum les interactions potentielles, on recommande d'administrer l'AAS à faible dose et à libération immédiate au moins une heure avant ou 11 heures après la prise d'une dose maximale de 400 mg d'ibuprofène.

MICROBIOLOGIE

Sans objet

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 dans d'autres espèces.

La toxicité aiguë de l'AAS chez l'animal a été étudiée et analysée en détail par Boyd. Chez le rat, les signes d'intoxication par des doses dans la gamme des doses létales sont attribuables à des degrés variables de gastro-entérite, d'hépatite, de néphrite, d'œdème pulmonaire, d'encéphalopathie et de collapsus, ainsi qu'à des effets toxiques mineurs sur d'autres organes et tissus. La mort est causée par des convulsions ou un collapsus cardiovasculaire. La principale différence entre les espèces 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 les doses toxiques d'AAS est semblable dans toutes les

espèces qui ont fait l'objet d'études de toxicité. La DL₅₀ aiguë par voie orale serait de plus de 1,0 g/kg chez l'homme, le chat et le chien, 0,92 g/kg chez la rate albinos, 1,48 g/kg chez le rat albinos, 1,19 g/kg chez le cobaye, 1,1 g/kg chez la souris et 1,8 g/kg chez le lapin.

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.

Chez le rat albinos mâle, la DL₅₀ chronique par voie orale (100 jours) a été de 0,24 g/kg/jour. À cette dose quotidienne, l'AAS n'a produit ni anorexie ni perte de poids. Il a par contre produit polydipsie, acidurie, diurèse, somnolence, hyperreflexie, horripilation, respiration rapide et profonde et tachycardie; durant le deuxième mois, il a produit selles molles, épistaxis, sialorrhée, dacryorrhée et mort dans un coma hypothermique. À l'autopsie, on a observé une hypertrophie de l'estomac, une congestion rénale, une hépatite légère et une pneumopathie inflammatoire. Des effets tératogènes ont été observés chez les animaux qui avaient reçu des doses quasi létales, mais rien ne donne à penser qu'AAS soit tératogène chez l'homme.

RÉFÉRENCES

1. Abbatiello ER KM, Weisbroth S. The effect of prostaglandins and prostaglandin inhibitors on spermatogenesis. *International Journal of Fertility*. 1975;20(3): 177-82.
2. Abbott F, Kassam J, Orr J, and K. Farrell. The effects of Aspirin on valproic acid metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986;40:94-100.
3. Ali NAJ, Al-Naama LM, Khalid LO. Haemolytic potential of three chemotherapeutic agents and aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *East Mediterr Health J*. 1999 May;5(3):457-64.
4. Altman R, Boullon F, Rouvier J, Raca R, de la Fuente, Favalaro R. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 127-9.
5. Amrein PC, Ellman L, Harris WH. Aspirin prolongation of bleeding time and perioperative blood loss. *JAMA* 1981; 245: 1825-8.
6. 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.
7. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308:81-106.
8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 158-68.
9. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308: 235-46.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296: 320-31.
11. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. 2012 May 1;13(4):474-90.
12. Anzellotti P et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum*. 2011;63:850-859.
13. Asok Kumar R CN. Effects of acetylsalicylic acid on reproductive organs of adolescent male rats. *Endocrinologia Experimentalis*. 1988;22(3):187-95.
14. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. A randomized controlled trial of Aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980; 243: 661-9.

15. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: The Aspirin myocardial infarction study: final results. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V79-V84.
16. Bailey JM. Prostacyclins, thromboxane and cardiovascular disease. *Tr Biochem Sci* 1979; 4: 68-71.
17. Baxster, K. Stockley's Drug Interactions, 9 Edition. Royal Pharmaceutical Society, 2010; 1123, 1135-1136.
18. Boston Collaborative Drug Surveillance Group. Regular Aspirin intake and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 1: 440-3.
19. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibault N, et al. "AICLA" controlled trial of Aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14:5-14.
20. Boyd EM. Analgesic abuse. Maximal tolerated daily doses of acetylsalicylic acid. *Can Med Assoc J* 1968; 99: 790-8.
21. Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxic Appl Pharmac* 1959; 1: 229-39.
22. Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. The GermanAustrian trial. A comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V63-V72.
23. Breddin K, Loew D, Lechner K, Uberla K, Walter E. Secondary prevention of myocardial infarction: Comparison of treatment with acetylsalicylic acid, phenprocoumon or placebo. A multicentre 2 year prospective study. *Int Congr Ser* 1979;470: 263-8.
24. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-75.
25. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of Aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299: 53-9.
26. Capone M et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (8): 1295-30.
27. Casey RG, Tan M, Ryan J, Gillen P. Nonsteroidal anti-inflammatory induced smallbowel obstruction. *Irish journal of medical science*. 2002;171(2):118.
28. 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 Dec 20;345(25):1809-17.
29. Cenedella RJ CW. Effect of aspirin upon male mouse fertility. *Prostaglandins*. 1973;4(2):285-90.
30. Chen WC, Lin KH, Huang YT, Tsai TJ, Sun WC, Chuah SK, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(12):1542-50.
31. Chernoleskiy A, Lanzon-Miller S, Hill F, Al-Mishlab T, Thway Y. Subacute smallbowel

- obstruction due to diaphragm disease. *Clinical medicine*. 2010;10(3):296-8.
32. Christopher J. Needs and Peter M. Brooks. *Clinical Pharmacokinetics of the Salicylates*. *Clinical Pharmacokinetics* 1985 10: 164-177.
 33. Clark DA BD, Chaouat G. Effect of prostaglandin synthesis inhibitors on spontaneous and endotoxin-induced abortion in mice. *Journal of Reproductive Immunology*. 1993;24(1):29-44.
 34. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory use. *N Engl J Med*. 1984 Mar 1;310(9):563-72.
 35. Clopath P. The effect of acetylsalicylic acid (ASA) on the development of atherosclerotic lesions in miniature swine. *Br J Exp Path* 1980; 61: 440-3.
 36. Conte D NM, Fillo S, De Giorgio G, Isidori A, Romanelli F. Aspirin inhibition of naloxone-induced luteinizing hormone secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81(5):1772-5.
 37. Conte D RF, Fillo S, Guidetti L, Isidori A, Franceschi F, et al. Aspirin inhibits androgen response to chorionic gonadotropin in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 1999;277(6):1032-7.
 38. Coronary Drug Project Research Group. Aspirin in coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976; 29: 625-42.
 39. Coronary Drug Project Research Group. Aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V59-V62.
 40. Cortina G, Wren S, Armstrong B, Lewin K, Fajardo L. Clinical and pathologic overlap in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related small bowel diaphragm disease and the neuromuscular and vascular hamartoma of the small bowel. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(11):1414-7.
 41. Craven LL. Acetylsalicylic acid, Possible preventive coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950; 4: 95-9.
 42. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J* 1956;78: 213-5.
 43. Cryer B, Berlin RG, Cooper SA, et al. Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2005;27(2):185-91.
 44. Czaplicki S, Gietka J, Suzek K. The frequency of coronary heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis patients. *Cor Vasa* 1978; 20: 249-54.
 45. Dalton SO, Johansen C, Mellemejkjoer L, Nørgård B, Sørsen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2003 Jan 13;163(1):59-64.
 46. Danese CA, Voletti CD, Weiss HJ. Protection by Aspirin against experimentally induced arterial thrombosis in dogs. *Thrombos Diathes Haemorrh* 1971; 25: 288-96.
 47. Danial AK, Al-Mouakeh A, Danial YK, Nawlo AA, Khalil A, Al-Haj A. A rare cause of small bowel diaphragm disease presenting with palpated abdominal mass. *Journal of*

- surgical case reports. 2019;2019(8):rjz230.
48. Dargan PI, Wallace CI, and Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (Aspirin) overdose. *Emer Med J* 2002;19:206-209.
 49. De Caterina R, Giannessi D, Boem A, Bernini W, Battaglia D, Michelassi C, Dell'Amico F, L'Abbate A, Patrignani P, Patrono C. Equal antiplatelet effects of Aspirin 50 or 324 mg/day in patients after acute myocardial infarction. *Thromb Haemostas* 1985; 54: 528- 32.
 50. De Gaetano G. Primary prevention of vascular disease by ASPIRIN. *Lancet* 1988; 1: 1093-1094.
 51. De Petris G, López J. Histopathology of diaphragm disease of the small intestine: a study of 10 cases from a single institution. *Am J Clin Pathol.* 2008;Oct;130(4):518-25. .
 52. Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, Rancan E, Squizzato A, Middeldorp S, et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2012;10(10):2075-85.
 53. De Swiet M, Fryers G. Review: the use of aspirin in pregnancy. *J Obstet Gynecol.* 1990;10:467-482.
 54. Didolkar AK GA, Joshi UM, Sheth AR, Roychowdhury D. Effects of aspirin on blood plasma levels of testosterone, LH and FSH in maturing male rats. *International Journal of Andrology.* 1980;3(3):312-8.
 55. Di Luigi L, Rossi C, Sgro P, Fierro V, Romanelli F, Baldari C, et al. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs influence the steroid hormone milieu in male athletes? *International journal of sports medicine.* 2007;28(10):809-14.
 56. Dunn MJ, Scharschmidt L, Zambraski E. Mechanisms of nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Toxicol Suppl.* 1984;7:328-37.
 57. Dunn MJ, Zambraski EJ. Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1980 Nov;18(5):609-622
 58. Editorial. Aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1980; 1: 1172-3.
 59. Editorial. Trials of drugs for prevention of 'secondary' MIs indecisive. *Hosp Prac (April)* 1980: 53-4.
 60. Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. *Palliative medicine.* 1994;8(4):313-9.
 61. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1979; 2: 1313-5.
 62. Ekaluo UB IE, Udokpoh AE. Sperm head abnormality and mutagenic effects of aspirin, paracetamol and caffeine containing analgesics in rats. *Internet Journal of Toxicology.* 2010;7(1).
 63. Emami NH, Lafout FM, Mohammadghasemi F. Administration of melatonin protects against acetylsalicylic acid-induced impairment of male reproductive function in mice. *Iranian journal of basic medical sciences.* 2018;21(2):124-9.

64. Evans M, Fored CM, Bellocco R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, Nyrén O, Elinder CG. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jun;24(6):1908-18.
65. Farah AE, Rosenberg F. Potential therapeutic application of Aspirin and other cyclo-oxygenase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 261S-78S.
66. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. Controlled trial of Aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977; 8: 301-16.
67. Fitzgerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ 2nd, Lawson JA and Brash AR. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of Aspirin in man. *Clin Invest* 1983; 71: 676-88.
68. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Chapter 29, 1980, 682-692.
69. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyrén O. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1801-8.
70. Frattarelli JL, McWilliams GDE, Hill MJ, Miller KA, Scott RT, Jr. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertility and sterility*. 2008;89(5):1113-7.
71. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123(10):1108-15.
72. Gargot D, Chaussade S, d'Alteroche L, Desbazeille F, Grandjouan S, Louvel A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic strictures: two cases and literature review. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(11):2035-8.
73. Genton E. A perspective on platelet - suppressant drug treatment in coronary artery and cerebrovascular disease. *Circulation* 1980; 62: V111-V121.
74. Glader BE. Evaluation of the hemolytic role of aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*. 1976 Dec;89(6):1027-8.
75. Green LH, Seropian E, Handin RI. Platelet activation during exercise-induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1980; 302: 193-7.
76. Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, Haapsamo M, Dirckx K, Schoot BC, et al. Is aspirin effective in women undergoing in vitro fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Human reproduction update*. 2011;17(4):501-9.
77. Grosser N, Abate A, Oberle S, Vreman HJ, Dennery PA, Becker JC, Pohle T, Seidman DS, Schröder H. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of Aspirin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Sep 5;308(4):956-60.
78. Grosser N, Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Aug 1;23(8):1345-51.

- Epub 2003 Jun 26.
79. Guslandi M. Gastric toxicity of antiplatelet therapy with low-dose Aspirin. *Drugs* 1997; 53: 1-5.
 80. Haddad LM et al. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose* 3rd ed. Chap 50, Salicylate Toxicity. W.B. Saunders Company ©1998, p. 675-687.
 81. Haft JI. Platelets and coronary artery disease. *Prim Card* 1979; June: 97-104.
 82. Halter F, Gut A, Ruchti C. Intestinal pathology from NSAIDs. *Inflammopharmacology*. 1996;4, 43–60
 83. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, and Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose Aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
 84. Harker LA, Slichter SJ. Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1970; 283: 1302-5.
 85. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, Baum S, De Sanctis RW. Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1977; 297: 1246-9.
 86. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, Baum S, De Sanctis RW. Comparison of warfarin, low molecular-weight dextran, Aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1974; 56: 1552-62.
 87. Harrison MJG, Marshall J, Meadows JC, Russell RWR. Effect of Aspirin in Amaurosis Fugax. *Lancet* 1971; 2: 743-4.
 88. Hayashi Y, Yamamoto H, Taguchi H, Sunada K, Miyata T, Yano T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. *Journal of gastroenterology*. 2009;44 Suppl 19:57-63.
 89. 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.
 90. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1992; 102: 327S-36S.
 91. Hoffman W, Forster W. Two year Cottbus reinfarction study with 30 mg ASA per day. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acid* 1991; 44: 159-69.
 92. Hoffman W, Nitschke M, Muche J, Kampe W, Handreg W, Forster W. Reevaluation of the Cottbus reinfarction study with 30 mg Aspirin per day 4 years after the end of the study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1991; 42: 137-9.
 93. Hogben AMC, Tocco DJ, Brodie BB, Schanker LS. On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J Pharm Ther* 1959; 125: 275-82.

94. Hollifield, JW. Failure of Aspirin to Antagonize the Antihypertensive Effect of Spironolactone in Low-Renin Hypertension. *Southern Medical Journal* 1976; 69(8): 1034-1036.
95. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM for the Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. A comparison between heparin and low-dose Aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1433-7.
96. Hsieh YY TH, Chang CC, Lo HY, Chen CL. Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: A prospective, randomized study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2000;17(3):174-7.
97. Hume M, Bierbaum B, Kurlakose TX, Surprenant J. Prevention of post-operative thrombosis by ASPIRIN. *Amer J Surg* 1977; 133: 420-2.
98. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral Aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988 Aug 13;2(8607):349-60.
99. Jakubowski JA, Stampfer MJ, Vaillancourt R, Deykin D. Cumulative antiplatelet effect of low-dose enteric coated ASPIRIN. *Br J Haematol* 1985; 60: 635-42.
100. James MJ, Walsh JA. Effects of aspirin and alcohol on platelet thromboxane synthesis and vascular prostacyclin synthesis. *Thromb Res*. 1985 Sep 1;39(5):587-93.
101. Jennings JJ, Harris WH, Sarmiento A. A clinical evaluation of Aspirin prophylaxis of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 926-8.
102. Jonnalagadda S, Prakash C. Intestinal strictures can impede wireless capsule enteroscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;57(3):418-20.
103. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R, for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group: Double-blind trial of Aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
104. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, Shapiro S. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*. 1999 Nov;94(11):3189-3196.
105. Kelly ME, McMahon LE, Jaroszewski DE, Yousfi MM, De Petris G, Swain JM. Small-bowel diaphragm disease: seven surgical cases. *Archives of surgery*. 2005;140(12):1162-6.
106. Koomanan N, Ko Y, Yong W, Ng R, Wong Y, Lim S, et al. Clinical Impact of Drug-Drug Interaction Between Aspirin and Prednisolone at a Cancer Center. *Clinical Therapeutics*. 2012;Volume 34(Issue 12).
107. Kumpuris AG, Luchi RJ, Waddell CC, Miller RR. Production of circulating platelet aggregates by exercise in coronary patients. *Circulation* 1980; 61: 62-5.
108. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Rexrode KM, Buring JE, Stampfer MJ, Hennekens CH,

- Gaziano JM. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *AmJ Kidney Dis.* 2003 Aug;42(2):234-44.
109. Lang J, Price AB, Levi AJ, Burke M, Gumpel JM, Bjarnason I. Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of clinical pathology.* 1988;41(5):516-26.
 110. Levi S, de Lacey G, Price AB, Gumpel MJ, Levi AJ, Bjarnason I. "Diaphragm-like" strictures of the small bowel in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The British journal of radiology.* 1990;63(747):186-9.
 111. Levin A, Stevens L, McCullough PA. Cardiovascular disease and the kidney: tracking a killer in chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2002 Apr;111(4):53-60.
 112. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003 Mar-Apr;16(2):101-5.
 113. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, et al. Protective effects of Aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
 114. Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache.* 2005 Apr;45(4):283-92.
 115. Lindblad B, et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24:1125-8.
 116. Luo PJ, Lin XH, Lin CC, Luo JC, Hu HY, Ting PH, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yizhi.* 2019;118(5):939-44.
 117. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of Aspirin. *Lancet.* 2003 Feb 15;361(9357):573-4.
 118. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *Journal of gastroenterology.* 2009;44 Suppl 19:64-71.
 119. Malseed R, Malseed Z. Aspirin: a pharmacologic profile. *Amer J Pharm* 1978; July-Aug: 150: 99-106.
 120. Mangano DT.. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002 Oct 24;347(17):1309-17.
 121. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, de Ridder M, Romio S, Schuemie MJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology.* 2014;147(4):784-92 e9; quiz e13-4.
 122. McCann RL, Hagen P, Fuchs JCA. Aspirin and dipyridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Ann Surg* 1980; 191: 238-43.
 123. McInerney KA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wise LA. Preconception use of pain-relievers and time-to-pregnancy: a prospective cohort study. *Human reproduction.* 2017;32(1):103-11.

124. McKenna R, Bachmann F, Kaushal SP, Galante JO. Thromboembolic disease in patients undergoing total knee replacement. *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 928-32.
125. Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose Aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
126. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:365-71.
127. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet function studies in coronary heart disease. IV. Effect of Aspirin. *Atherosclerosis* 1978; 31: 169-75.
128. Mehta J, Mehta P, Pepine CJ, Contic CR. Platelet aggregation studies in coronary heart disease. VII. Effect of Aspirin and tachycardia stress on aortic and coronary venous blood. *Am J Cardiol* 1980; 45: 945-51.
129. Mehta P, Mehta J. Platelet function studies in coronary heart disease. V. Evidence for enhanced platelet microthrombus formation activity in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979; 43: 757-60.
130. Mirande MD, Mirande RA. Management of a postbulbar duodenal ulcer and stricture causing gastric outlet obstruction: A case report. *Annals of medicine and surgery.* 2018;29:10-3.
131. Monahan DW, Starnes EC, Parker AL. Colonic strictures in a patient on long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastrointestinal endoscopy.* 1992;38(3):385-8.
132. Montgomery PR, Berger LG, Mitenko PA, Sitar DS. Salicylate metabolism: effects of age and sex in adults. *Clin Pharmacol Ther.* 1986 May;39(5):571-6.
133. Morley J. Mechanism of action of Aspirin in inflammation. *Proc Roy Soc Med* 1977; 70: 32-6.
134. Moschos CB, Haider B, De La Cruz C, Lyons MM, Regan TJ. Antiarrhythmic effects of ASPIRIN during non_thrombotic coronary occlusion. *Circulation* 1978; 57:681-4.
135. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, et al. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Human reproduction.* 2016;31(3):657-65.
136. Mundall J, Quintero P, Von Kaulla KN, Harmon R, Austin J. Transient monocular blindness and increased platelet aggregability treated with ASA. *Neurology* 1972; 22: 280-5.
137. Munipalle PC, Garud T, Light D. Diaphragmatic disease of the colon: systematic review. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2013;15(9):1063-9.
138. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunga AK, Mullin MA, Hall SD, Brater DC. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci.* 1995 Nov;310(5):188-97.

139. Murray MD, Brater DC. Effects of NSAIDS on the kidney. *Prog Drug Res.* 1997;49:155-71.
140. *Med. Res. Opin.* 2010; 26 (6): 1497-1504
141. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy.* 2016;7(2):27-31.
142. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, Kim K, Sjaarda L, Hill M, et al. Metabolic Syndrome and the Effectiveness of Low-dose Aspirin on Reproductive Outcomes. *Epidemiology.* 2019;30(4):573-81.
143. Noor MT, Dixit P, Kochhar R, Nagi B, Dutta U, Singh K, et al. NSAIDs-Related Pyloroduodenal Obstruction and Its Endoscopic Management. *Diagnostic and therapeutic endoscopy.* 2011;2011:967957.
144. Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, Brune K. Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxaneB2. *Curr.*
145. Orme M. Aspirin all round? *Br Med J* 1988; 296: 307-8.
146. Orr J, Abbott F, Farrell K, Ferguson S, Sheppard I, and W Godolphin, Interaction between valproic acid and Aspirin in epileptic children: Serum protein binding and metabolic effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982;31:642-649.
147. Oyedeji KO BA, Adigun AK. Effect of aspirin on reproductive functions in male Albino rats. *Research Journal of Pharmacology.* 2013;7(2):16-20.
148. Packham MA, Mustard JF. Pharmacology of platelet affecting drugs. *Circulation* 1980; 62: V26-V41.
149. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose Aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72.
150. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davì G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation.* 1985;72:1177-84.
151. Penner RM, Williams CN. Resolution of multiple severe nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic strictures with prednisone therapy: a case report and review of the literature. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie.* 2003;17(8):497-500.
152. Persantine-ASPIRIN Reinfarction Study (PARIS) Research Group: The Persantine Aspirin reinfarction study. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V85-V88.
153. Pick R, Chediak J, Glick G. ASPIRIN inhibits development of coronary atherosclerosis in cynomolgus monkeys (*Macaca Fascicularis*) fed on atherogenic diet. *J Clin Invest* 1970; 63: 158-62.
154. Pugliese F, Ciabattoni G. The role of prostaglandins in the control of renal function: renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 1984 Oct-Dec;2(4):345-52.

155. Rao GH, Johnson GG, Reddy KR, White JG. Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. *Arteriosclerosis*. 1983;3:383-388.
156. Relman AS. Aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 318: 245-6.
157. Renaud S, Godu J. Thrombosis prevention by acetylsalicylic acid in hyperlipemic rats. *CMAJ* 1970: 103; 1037-40.
158. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose Aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
159. Roberts MS, Joyce RM, McLeod LJ, Vial JH, Seville PR. Slow-release Aspirin and prostaglandin inhibition. *Lancet* 1986; 1(8490): 1153-4.
160. Robinson MH, Wheatley T, Leach IH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced colonic stricture. An unusual cause of large bowel obstruction and perforation. *Digestive diseases and sciences*. 1995;40(2):315-9.
161. Ross R, Glomset JA. Pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-377,420-5.
162. Roth GJ, Stanford N, Majenus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by Aspirin. *Proc Nat Acad Sci* 1975; 72: 3073-6.
163. Rowland M, Riegelman S. Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man. *J Pharm Sci* 1968; 57: 1313-9.
164. SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg Aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-9.
165. Salzman EW, Harris WH, De Sanctis RW. Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. *N Engl J Med* 1971; 284: 1287-92.
166. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis*. 2000 Apr;35(4 Suppl 1): S117-31.
167. Schafer A, Handin R. The role of platelets in thrombotic and vascular disease. *Proj Cardio Dis* 1979; 22: 31-52.
168. Schisterman EF, Mumford SL, Schliep KC, Sjaarda LA, Stanford JB, Leshner LL, et al. Preconception low dose aspirin and time to pregnancy: findings from the effects of aspirin in gestation and reproduction randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(5):1785-91.
169. Schrör K. Acetylsalicylic acid. Chapter 3 Toxicity and Drug Safety: Section 3.2.2.2 Mode of Aspirin Action; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA Weinheim 2009;180-181.
170. Scott JE PT. A quantitative study of the effects of acetylsalicylic acid on spermatogenesis and organs of the rat. *International Journal of Fertility*. 1978;23(4):282-7.
171. Shahidi NT, Westring DW. Acetylsalicylic acid-induced hemolysis and its mechanism. *J Clin Invest*. 1970 Jul;49(7):1334-40.

172. Shalev O. Long-term, low-dose aspirin is safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *DICP*. 1991 Oct;25(10):1074-75.
173. Shirlow R HM, Volovsky M, MacLachlan V, Vollenhoven B. The effects of adjuvant therapies on embryo transfer success. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2017;18(4):368-78.
174. Sjaarda LA, Radin RG, Silver RM, Mitchell E, Mumford SL, Wilcox B, et al. Preconception Low-Dose Aspirin Restores Diminished Pregnancy and Live Birth Rates in Women With Low-Grade Inflammation: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(5):1495-504.
175. Slessor AA, Wharton R, Smith GV, Buchanan GN. Systematic review of small bowel diaphragm disease requiring surgery. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012;14(7):804-13.
176. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet*. 1976 Jun 26;1(7974):1373-5.
177. Smith MJH. Plasma-salicylate concentrations after small doses of acetylsalicylic acid. *J Pharm Pharmacol* 1951; 3: 409-14.
178. Soreff J, Johnson H, Diener L, Göransson L. Acetylsalicylic acid in a trial to diminish thromboembolic complications after elective hip surgery. *Acta Orthop Scand* 1975; 46:246-55.
179. Spirnak JP, Monahan DW. Colonic diaphragms associated with long-term use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;160(5):1148-9.
180. Spiro HM, Milles SS. Clinical and physiologic implications of the steroid-induced peptic ulcer. *The New England journal of medicine*. 1960;263:286-94.
181. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the Aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989 Jul 20;321(3):129-35.
182. Stockman III JA, Lubin B, Oski FA. Aspirin-induced hemolysis: the role of concomitant oxidant (H₂O₂) challenge. *Pediatr Res*. 1978 Sept;12(9):927-31.
183. Stutz G ZJ, Santillán ME, Vincenti L, De Cuneo MF, Ruiz RD. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. *Archives of Environmental Health*. 2004;59(11):548-52.
184. Tamura I, Fujita T, Tsumura H, Morita Y, Yoshida M, Toyonaga T, et al. Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease. *Internal medicine*. 2010;49(23):2537-45.
185. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smiths CJP, Whitaker HJ, Farrington CP, Card TR, West J. 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 Aug 1;22(3):175-81.
186. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of ASPIRIN (30 mg vs.

- 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-6.
187. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) Aspirin trial: interim results. *Br Med J* 1988; 296: 316-20.
 188. USFDA-CDER. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers 2005.
 189. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for Aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-5.
 190. Verheugt FWA, van der Loarse A, Funke-Kupper AJ, Sterkman LGW, Galema TW, Roos JP. Effects of early intervention with low-dose Aspirin (100 mg) on infarct size, reinfarction and mortality in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 267-70.
 191. Wallentin LC and The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1587-93.
 192. Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S. The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest* 1968; 47: 2169-80.
 193. Weiss HJ. Antiplatelet therapy (second of two parts). *N Engl J Med* 1978; 298: 1403-6.
 194. Weitz JI. Blood Coagulations and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Lawrence L Brunton. 12th ed. McGraw Hill. New York. 2011.
 195. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L, Crowell MD, Keshavarzian A, Jones MP. Increased use of selective serotonic reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal hemorrhage: a multicenter retrospective analysis. *Alimet Pharmacol Ther*. 2006 Apr 1;23(7):934-44.
 196. Wright HN. Chronic toxicity studies of analgesic and anti-pyretic drugs and congeners. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 11: 280-92.
 197. Young VP, Giles AR, Pater J, Corbett WE. Sex differences in bleeding time and blood loss in normal subjects following Aspirin ingestion. *Thromb Research* 1980; 20: 705-9.
 198. Zambraski EJ, Dunn MJ. Renal effects of aspirin 1992 Edited by Vane JR and Botting RM in: *Aspirin and other salicylates*. London-New York-Tokyo-Melbourne-Madras: Chapman & Hall Medical; 510-530.
 199. Zuik M, Mandel MA. Methotrexate-salicylate interaction: a clinical and experimental study. *Surg Forum*. 1976;26:567-9.
 200. Monographie d'ASPIRIN® Concentration régulière (comprimés d'acide acétylsalicylique à 325 mg, USP), ASPIRIN® Extra-fort (comprimés d'acide acétylsalicylique à 500 mg, USP), ASPIRIN® 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à 81 mg à libération prolongée, USP) et ASPIRIN® 81 mg Croque Action® (comprimés d'acide acétylsalicylique à 81 mg, USP), numéro de contrôle de la présentation : 248124, BAYER INC; date de révision : 19 mai 2021.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg

d'acide acétylsalicylique comprimés à libération prolongée, USP
81 mg

La présente notice constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg et est destinée aux consommateurs. Comme cette notice est un résumé, elle ne contient pas tous les renseignements sur AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

- AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg est utilisé dans le cadre d'un traitement préventif à long terme sous la supervision d'un médecin.
- AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg peut vous sauver la vie si vous croyez faire une crise cardiaque.

Effet du médicament :

AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg est utilisé dans le cadre d'un traitement préventif à long terme sous la supervision d'un médecin.

UTILISATION PENDANT UNE CRISE CARDIAQUE

Si vous pensez que vous faites une crise cardiaque, composez immédiatement le 911, puis prenez deux comprimés AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg (vous pouvez soit croquer les comprimés, soit les pour ensuite les avaler). Il est important de croquer le produit pour que le médicament puisse agir rapidement. Ensuite, rendez-vous immédiatement à un hôpital pour obtenir des soins médicaux. Informez les services d'urgence ou l'hôpital que vous avez pris AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg. La prise de ce médicament dès les premiers signes et symptômes peut réduire le risque de décès durant une crise cardiaque.

Les signes et les symptômes d'une crise cardiaque comprennent notamment :

- une pression, une pesanteur, un serrement ou une douleur inconfortables au centre de la poitrine qui dure plus de quelques minutes, ou qui s'en va rapidement pour revenir;
- une douleur qui irradie dans les épaules, le cou ou les bras;
- une gêne thoracique avec étourdissement, évanouissement, transpiration, nausées ou essoufflement.

La douleur thoracique est le symptôme le plus fréquent chez les deux sexes, mais les femmes peuvent aussi éprouver d'autres symptômes comme une fatigue inhabituelle qui s'aggrave avec l'activité, une difficulté à respirer, des brûlures d'estomac, nausées ou vomissements non soulagés par les antiacides, une oppression et une douleur dans la poitrine qui peut irradier dans le cou, la mâchoire et les épaules, une sensation de faiblesse générale, une pâleur et de la transpiration.

À l'hôpital, le médecin recommandera alors un traitement approprié.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser

NE PRENEZ PAS AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg si vous :

- êtes allergique à l'acide acétylsalicylique, aux salicylates, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux analgésiques, aux antipyrétiques ou à l'un des ingrédients non médicaux contenus dans le produit;
- avez un ulcère gastrique actif ou avez des antécédents d'ulcère ou êtes prédisposé aux saignements;
- présentez une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque congestive actives ou graves;
- avez des antécédents d'asthme provoqué par les salicylates ou d'autres AINS;
- prenez 15 mg de méthotrexate ou plus par semaine;
- êtes au dernier trimestre de la grossesse, car ce produit peut causer des troubles chez l'enfant à naître ou des complications durant l'accouchement.

Ingrédient médicinal :

acide acétylsalicylique (AAS).

Ingrédients non médicaux importants :

amidon de maïs, bleu FD&C n° 1, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, copolymère d'acide

méthacrylique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyl cellulose, polyéthylène glycol et talc.

Formes posologiques :

AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg est présenté en comprimés seulement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Votre médecin vous aura posé de nombreuses questions sur votre santé, votre mode de vie et les médicaments que vous prenez avant de recommander AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg. Il est donc très important de lui fournir toutes ces informations. Si vous avez oublié de transmettre à votre médecin l'un des renseignements suivants, appelez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament (ou tout autre médicament) :

- vous souffrez d'asthme, d'hypertension, de maladie cardiaque, de goutte ou d'autres maladies graves;
- vous êtes âgé de 60 ans ou plus;
- vous avez des problèmes d'estomac tels que des brûlures d'estomac; **MISE EN GARDE SUR LES SAIGNEMENTS DE L'ESTOMAC :** contient un AINS qui **peut causer de graves saignements de l'estomac**;
- vous présentez une altération de la fonction hépatique ou rénale ou de la circulation cardiovasculaire (maladie vasculaire rénale, insuffisance cardiaque congestive, déplétion volémique, intervention chirurgicale lourde, septicémie ou hémorragie majeure);
- vous avez des antécédents d'anomalie de la coagulation sanguine;
- vous souffrez d'anémie grave;
- vous présentez un grave déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD);
- vous essayez de concevoir, êtes enceinte ou allaitez;
- vous devez subir une intervention chirurgicale dans cinq à sept jours.

PRÉCAUTION : Contient suffisamment de médicament pour causer un tort grave à un enfant; **GARDEZ HORS DE LEUR PORTÉE. N'ADMINISTREZ PAS CE MÉDICAMENT** à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans qui présentent des symptômes de varicelle ou de rhume/grippe avant de consulter un médecin. Le syndrome de Reye (maladie rare mais grave pouvant survenir chez les enfants et les adolescents) a été lié à la prise d'acide acétylsalicylique.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avisez toujours votre médecin si vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre : anticoagulants, acétaminophène, anticonvulsifs, antidiabétiques, médicaments contre l'arthrite ou la goutte, digoxine, glucocorticoïdes, méthotrexate, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (un type d'antidépresseur), diurétiques, inhibiteurs de l'ECA (médicaments contre l'hypertension), si vous buvez 3 verres de boissons alcooliques par jour.

Ne prenez pas d'AINS (c.-à-d. de l'ibuprofène ou du naproxène) si vous prenez AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg dans le cadre d'un traitement préventif sans en parler à un médecin ou à un pharmacien. Les AINS peuvent interférer avec les bienfaits préventifs d'AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

INDICATIONS (adultes ≥ 18 ans) : Dans le cadre d'un traitement préventif à long terme supervisé par un médecin : 1 à 4 comprimés par jour, selon les directives de votre médecin. Vous devez toujours prendre ce médicament à la même heure chaque jour, ce qui vous aidera à ne pas l'oublier. Pour une efficacité maximale, il est très important de prendre AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg tous les jours conformément aux directives de votre médecin. Ne dépassez pas le nombre de comprimés recommandé par votre médecin. Votre médecin peut vous dire de prendre AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg avec d'autres médicaments; il peut aussi vous conseiller de manger certains aliments, de faire de l'exercice ou de prendre d'autres mesures pour rester en bonne santé. Les comprimés AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg ont un enrobage gastro-résistant spécial qui leur permet d'atteindre l'intestin sans se dissoudre dans l'estomac. Comme les comprimés se dissolvent dans l'intestin plutôt que dans l'estomac, les personnes dont l'estomac est sensible risquent moins d'avoir l'estomac dérangé. Pour offrir cette protection, les comprimés ne doivent donc pas être écrasés ni cassés.

Durant une crise cardiaque : Composez le 911, puis croquez 2 comprimés AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg.

Puis-je continuer de prendre l'AAS pour le soulagement des maux de tête, de la fièvre, de la douleur arthritique, de la douleur au dos ou des rhumes?

AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg est spécialement conçu pour être utilisé dans le cadre d'un traitement préventif à long terme supervisé par un médecin. La dose est plus faible que celle nécessaire pour le soulagement des maux de tête ou d'autres types de douleur, et le médicament ne ressemble pas à d'autres analgésiques comme l'acétaminophène ou aux AINS comme l'ibuprofène et le naproxène. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous renseigner sur d'autres produits offerts semblables à AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg (ou d'autres analgésiques comme l'acétaminophène, l'ibuprofène, le naproxène ou les salicylates) et sur la bonne dose à prendre pour le soulagement des maux de tête, de la fièvre ou de la douleur arthritique.

Consultez toujours votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre d'autres médicaments.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous y pensez. Cependant, sauf indication contraire du médecin, ne prenez pas de comprimés supplémentaires pour compenser une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg peut parfois causer des effets secondaires indésirables. Vous devriez appeler votre médecin en cas de : nausées, vomissements, irritation de l'estomac, ou douleur; si vous remarquez que vous vous faites plus facilement des ecchymoses (bleus) qu'avant de commencer à prendre AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg. La consommation régulière d'alcool pendant le traitement par AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg peut augmenter votre risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous subissez un effet imprévu pendant que vous prenez AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin si vous présentez l'un des cas suivants : réaction allergique (éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure des yeux, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, respiration sifflante ou difficulté à respirer); saignement de l'estomac (sensation de faiblesse, vomissement sanguinolent, vomissement ayant l'aspect du marc de café, présence de sang rouge vif dans les selles, selles noires ou goudroneuses, douleur à l'estomac qui ne s'estompe pas); perte auditive, tintement ou bourdonnement d'oreilles ou hémorragie.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée des enfants.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR EN SAVOIR PLUS

Pour en savoir davantage au sujet d'AAS À FAIBLE DOSE QUOTIDIENNE ENROBÉE 81 mg :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;

- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Cette notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 24 Juin 2022