

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose

Comprimés d'acide acétylsalicylique (AAS) à libération prolongée, USP

81 mg

Antiagrégant plaquettaire

Pharmascience inc.

6111, avenue Royalmount, Bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision :

30 mars 2022

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la présentation : 262153

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	12
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
MICROBIOLOGIE	23
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose
Comprimés d'acide acétylsalicylique (AAS) 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 et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée, USP, 81 mg	Lactose

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose 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. <ul style="list-style-type: none">- Il n'y a pas de données sur la réduction du risque d'un premier infarctus du myocarde fatal.- PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose ne réduit le risque ni de mortalité cardiovasculaire, ni d'un premier accident vasculaire cérébral (AVC) fatal ou non fatal. <p style="text-align: center;">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.</p>
- 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 la prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérombotique.
- Prophylaxie de la thromboembolie veineuse après une arthroplastie totale de la hanche.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'AAS, aux salicylates, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux analgésiques, aux antipyrétiques, ou aux autres ingrédients du produit ou

des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT.

- Ulcère gastro-intestinal aigu
- Antécédents d'ulcère gastro-intestinal
- Diathèse hémorragique
- Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque congestive active ou grave
- 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 l'une des causes les plus fréquentes d'empoisonnement accidentel chez les tout-petits et les nourrissons. Les comprimés doivent être conservés hors de la portée des enfants.

AAS doit être administré avec prudence chez les patients:

- hypertension non maîtrisée;
- altération de la fonction hépatique ou rénale ou de la circulation cardiovasculaire (p. ex. maladie vasculaire rénale, insuffisance cardiaque congestive, déplétion volumique, chirurgie 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 un AINS, tel que l'ibuprofène et le naproxène, chez les patients qui reçoivent un traitement par 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 foins, 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. extractions dentaires).

Populations particulières

Femmes qui essayent 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.

Selon la base de données limitées, disponibles et publiées, les études chez l'homme n'ont montré aucun effet constant de l'acide acétylsalicylique sur l'altération de la fertilité. De plus, il n'y a aucune preuve concluante des études animales.

Femmes enceintes:

L'acide acétylsalicylique inhibe la synthèse des prostaglandines. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir des effets néfastes sur la grossesse et/ou sur le développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques laissent croire que la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse pourrait accroître le risque de fausse-couche et de malformations. On croit que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Selon les données disponibles, il n'y aurait aucun lien entre la prise d'acide acétylsalicylique et l'augmentation du risque de fausse-couche. Pour ce qui est du lien entre l'acide acétylsalicylique et les malformations, les données épidémiologiques disponibles sont contradictoires, mais on ne pouvait exclure la possibilité de risque accru de gastroschisis. Au cours d'une étude prospective sur l'exposition à l'AAS en début de grossesse (du 1^{er} au 4^e mois) menée auprès d'environ 14 800 paires mère-enfant, il n'y a pas eu de lien avec un taux élevé de malformations.

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

- une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire)
- un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale avec oligohydramnios.

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

- un allongement possible du temps de saignement, un effet anti-aggrégant qui peut survenir même après la prise de très faibles doses;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation du 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.

Enfant

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, spécifiquement l'infection par le virus grippal A ou B et la varicelle, il y a un risque de 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 augmenter le risque d'hémolyse sont : les doses fortes, la fièvre ou 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 essais 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 de réactions indésirables causés par l'ingestion d'AAS dépendent de la dose. Voici une liste des effets indésirables signalés 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-intestinale, dyspepsie, brûlures d'estomac, hématomène, méléna, douleur abdominale, rarement une inflammation gastro-intestinale et la maladie du diaphragme intestinal dont la fréquence n'est pas connue (en particulier dans le 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, thrombocytopenie, purpura, anémie. L'anémie accompagnée de signes de laboratoire et symptômes cliniques et des résultats de laboratoire tels que l'asthénie, de la pâleur et de l'hypoperfusion est généralement causée par une hémorragie (p. ex. microhémorragie occulte, 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, dont le choc anaphylactique, sont très rarement signalées.

Divers : confusion mentale, somnolence, transpiration, soif. On a de très rares cas signalé une altération transitoire de la fonction hépatique avec hausse des transaminases hépatiques ont été signalés. 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 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 produite par la spironolactone.

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 de 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 administré avec des salicylates.

Glucocorticoïdes (systémique), sauf l'hydrocortisone administrée comme traitement de substitution dans 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. L'utilisation concomitante peut augmenter l'incidence des saignements gastro-intestinaux et de l'ulcération.

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-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/jour ou plus).

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : Risque accru de saignements de l'appareil gastro-intestinal supérieur 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 produite par l'acide acétylsalicylique. Les données pharmacodynamiques donnent à penser que l'utilisation concomitante (au cours de la même journée) de naproxène sodique pendant deux journées consécutives ou plus inhibe l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'activité plaquettaire. Cet effet peut durer plusieurs jours après l'arrêt du traitement par le naproxène sodique. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue. Le traitement par le naproxène, chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire accru, peut limiter l'effet de protection cardiovasculaire que procure l'acide acétylsalicylique (voir *Mises en garde et précautions*).

Les professionnels de la santé doivent renseigner les consommateurs et les patients sur l'utilisation concomitante appropriée d'AINS (p. ex. ibuprofène et naproxène) et d'AAS.

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 essais de laboratoire

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

Effets du médicament sur le style 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

PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose en comprimés doivent de préférence être pris après les repas, avec beaucoup de liquide.

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification posologique

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Suspicion d'infarctus aigu du myocarde : Dose initiale d'au moins 160 – 162,5 mg. Les comprimés doivent être croqués ou écrasés pour assurer l'absorption rapide du médicament dès que l'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 de poursuivre le traitement en respectant les directives concernant la posologie et l'administration pour la prévention d'une récurrence de l'infarctus du myocarde (voir **Infarctus du myocarde antérieur**).

Prévention d'un premier infarctus du myocarde non fatal : 80 - 325 mg une fois par jour, selon les besoins du patient, tel que déterminé par le médecin.

Infarctus du myocarde antérieur ou angine de poitrine instable : 80 - 325 mg par jour, selon les besoins du patient, tel que déterminé par le médecin.

Accès ischémique transitoire et prévention secondaire de l'infarctus cérébral

athérombotique : 80 - 325 mg par jour, selon les besoins du patient, tel que déterminé par

le médecin.

Prophylaxie de la thromboembolie veineuse après une arthroplastie totale de la hanche :
162 à 325 mg (PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose) 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, hyperpyrexie, transpiration, déshydratation, perte 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 respiratoire.

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 situé d'entre 7,5 et 8 si la concentration plasmatique de 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;
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 ralentie due à la présence d'une urine acide et d'insuffisance rénale. L'hémodialyse doit être envisagée si le patient présente une acidose métabolique systémique grave (pH artériel < 7,2), une insuffisance rénale aiguë, un œdème pulmonaire ou des symptômes liés au système nerveux central (SNC) tels que : somnolence, agitation, coma ou convulsions;
5. Compenser les pertes liquidiennes en administrant une solution hypotonique (p. ex. solution saline demi-normale) avec 50 à 100 g/L de glucose;
6. 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.

Si vous soupçonnez une surdose, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'AAS entrave la production de prostaglandines dans divers organes et tissus par acétylation de la cyclo-oxygénase. Les prostaglandines sont elles-mêmes de puissantes substances irritantes et chez l'humain, leur injection produit des maux de tête et de la douleur. Les prostaglandines semblent aussi sensibiliser les récepteurs de la douleur à d'autres substances nocives telles que 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 l'un des plus puissants agents pyrétiqes connus.

L'AAS inhibe l'agrégation plaquettaire en entravant dans les plaquettes la production de thromboxane A2 à l'intérieur des plaquettes. La thromboxane A2 est, largement, 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 proximale. 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 coeur 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 glycoconjugué phénolique et l'ester ou glycoconjugué 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 glycoconjugués 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.

Population particulières et état pathologiques:

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15°C et 30°C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DEMANIPULATION

Non applicable.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé bleu, rond, enrobé, contient 81 mg d'acide acétylsalicylique dans une formule contenant : acide stéarique, amidon prégélifié, bicarbonate de soude, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, polydiméthylsiloxane, polyéthylène glycol, , silice méthylée, , talc et tristéarate de sorbitane

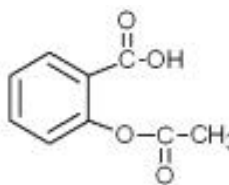
Offert en bouteilles de 30, 120, 150, 180, 225, 255, 300, 360, 500 et 1000 (pour une utilisation de distribution uniquement) comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	acide acétylsalicylique
Nom chimique :	acide 2-acétyloxybenzoïque; acétate d'acide salicylique
Formule moléculaire :	C ₉ H ₈ O ₄
Masse moléculaire :	180,16
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

<u>Description :</u>	Granules blanches, souvent tabulaires ou pareilles à des aiguilles, ou poudre cristalline blanche. Sans odeur ou ayant une odeur légère.
<u>Solubilité :</u>	Légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool; soluble dans le chloroforme et l'éther; très peu soluble dans l'éther.
<u>Valeur du pKa (25 °C) :</u>	3,49
<u>Point de fusion :</u>	135°C (chauffage rapide)

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et conception des études Essais sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire

No de l'étude et référence	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart)	Sexe
Indication : Réduction du risque de mortalité vasculaire chez les patients avec un infarctus aigu du myocarde suspecté					
ISIS – 2	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 chez les individus jugés à risque suffisamment élevé d'un tel événement par leur médecin.					
TPT	Essai factoriel avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo et en groupes parallèles	warfarine 4,1 mg (moyenne); AAS 75 mg	warfarine + AAS 1277; 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
HOT	Essai prospectif ouvert, avec répartition aléatoire et évaluation en aveugle des résultats (PROBE). Double insu pour le traitement par l'AAS	AAS 75 mg ou placebo; fêlodipine 5 mg, inhibiteurs, β -bloquants, diurétiques moyenne de 3,8 ans	19567 sujets, dont 18790 répartis au hasard pour recevoir l'AAS ou un placebo (AAS = 9399; placebo =9391)	61,5 ans-moyenne (50-80 ans)	Hommes 53 % Femmes 47 %
Indication : Réduction du risque de morbidité et de décès chez les patients avec angine de poitrine instable et chez ceux ayant déjà subi un infarctus du myocarde					
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	– Héparine 198 – AAS 189 – Héparine+ AAS 210 – Placebo 199	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	– Héparine 198 – AAS 189 – Héparine + AAS 210	58 ans	Hommes

Verheugt <i>et al.</i>	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'homme s Placebo 76 % d'hommes
SAPAT	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
Indication : Réduction du risque d'accidents ischémiques transitoires (AIT) et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérombotique					
SALT	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	AAS 65,4 % d'hommes Placebo 66,2 % d'hommes
Lindblad <i>et al.</i>	Essai prospectif, à double insu, contrôlé par placebo et avec	AAS 75 mg par jour pendant 6 mois	AAS 117 Placebo 115	66 ans (40-81 ans)	75 % d'hommes

Résultats des études

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

No de l'étude	Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et niveau de signification statistique pour l'AAS en comparaison au placebo	
Indication : Réduction du risque de mortalité vasculaire chez les patients avec un infarctus aigu du myocarde suspecté			
		Valeur	AAS par rapport au placebo
ISIS – 2 Réf 102	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
Réduction du risque d'un premier infarctus du myocarde non fatal chez les individus jugés à risque suffisamment élevé d'un tel événement par leur médecin.			
TPT Réf 61	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
HOT Réf 101	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

Résultats des études sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (suite)

No de l'étude	Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et niveau de signification statistique pour l'AAS en comparaison au placebo		
Indication : Réduction du risque de morbidité et de décès chez les patients avec angine de poitrine instable et chez ceux ayant déjà subi un infarctus du myocarde				
		Valeur	AAS par rapport au placebo	AAS par rapport au médicament comparateur
RISC	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
Suivi de 12 mois des sujets de l'essai RISC	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 <i>et al.</i>	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	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'accidents ischémiques transitoires (AIT) et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérombotique				
		Valeur	AAS par rapport au placebo	
SALT	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	
Lindblad <i>et al.</i>	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

Effet analgésique

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

Effet antipyrétique

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

Effet anti-inflammatoire

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

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 ASA persiste durant toute la vie des plaquettes. L'administration de 20 à 40 mg d'ASA 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 coeur, le cerveau, les reins et le tube digestif. À des doses quotidiennes totales d'ASPIRIN 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, hyperréflexie, 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

Abbateo ER KM, Weisbroth S. The effect of prostaglandins and prostaglandin inhibitors on spermatogenesis. *International Journal of Fertility*. 1975;20(3): 177-82.

Abbott F, Kassam J, Orr J, and K. Farrell. The effects of ASPIRIN on valproic acid metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 40:94-100.

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.

Altman R, Bouillon F, Rouvier J, Raca R, de la Fuente, Favaloro R. ASPIRIN and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 127-9.

Amrein PC, Ellman L, Harris WH. ASPIRIN prolongation of bleeding time and perioperative blood loss. *JAMA* 1981; 245: 1825-8.

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.

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.

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.

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.

Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296: 320-31.

Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni , 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.

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.

Asok Kumar R CN. Effects of acetylsalicylic acid on reproductive organs of adolescent male rats. *Endocrinologia Experimentalis*. 1988;22(3):187-95.

ASPIRIN Myocardial Infarction Study Research Group. A randomized controlled trial of ASPIRIN in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980; 243: 661-9.

ASPIRIN Myocardial Infarction Study Research Group: The ASPIRIN myocardial infarction study: final results. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V79-V84.

Bailey JM. Prostacyclins, thromboxane and cardiovascular disease. *Tr Biochem Sci* 1979; 4: 68- 71. Baxster, K. Stockley's Drug Interactions, 9 Edition. Royal Pharmaceutical Society, 2010; 1123, 1135-1136.

Baxster, K. Stockley's Drug Interactions, 9 Edition. Royal Pharmaceutical Society, 2010; 1123, 1135-1136.

Boston Collaborative Drug Surveillance Group. Regular ASPIRIN intake and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 1: 440-3.

Bousser MG, Eschwege E, Hagenau M, Lefauconnier JM, Thibult N, et al. "AICLA" controlled trial of ASPIRIN and dipyridamole in the secondary prevention of athero_thrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14:5-14.

Boyd EM. Analgesic abuse. Maximal tolerated daily doses of acetylsalicylic acid. *Can Med Assoc J* 1968; 99: 790-8.

Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxic Appl Pharmac* 1959; 1: 229-39.

Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. The German_Austrian trial. A comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V63-V72.

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.

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.

Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of ASPIRIN and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299: 53-9.

Capone M et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (8): 1295-30.

Casey RG, Tan M, Ryan J, Gillen P. Nonsteroidal anti-inflammatory induced small bowel obstruction. *Irish journal of medical science*. 2002;171(2):118.

Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Was SN, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1809-17.

Cenedella RJ CW. Effect of aspirin upon male mouse fertility. *Prostaglandins*. 1973;4(2):285-90.

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.

Chernolesskiy A, Lanzon-Miller S, Hill F, Al-Mishlab T, Thway Y. Subacute small bowel obstruction due to diaphragm disease. *Clinical medicine*. 2010;10(3):296-8.

Christopher J. Needs and Peter M. Brooks. *Clinical Pharmacokinetics of the Salicylates*. *Clinical Pharmacokinetics* 1985 10: 164-177.

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.

Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory use. *N Engl J Med*. 1984 Mar 1; 310(9):563-72.

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.

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.

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.

Coronary Drug Project Research Group. ASPIRIN in coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976; 29: 625- 42.

Coronary Drug Project Research Group. ASPIRIN in coronary heart disease. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V59-V62.

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.

Craven LL. Acetylsalicylic acid, Possible preventive coronary thrombosis. Ann West Med Surg 1950; 4: 95-9.

Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. Miss Valley Med J 1956; 78: 213-5.

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.

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.

Dalton SO, Johansen C, Mellekjoer L, Nøgård B, Sørsen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a populationbased cohort study. Arch Intern Med. 2003 Jan 13; 163(1):59-64.

Danese CA, Voletti CD, Weiss HJ. Protection by ASPIRIN against experimentally induced arterial thrombosis in dogs. Thrombos Diathes Haemorrh 1971; 25: 288-96.

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.

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.

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.

De Gaetano G. Primary prevention of vascular disease by ASPIRIN. Lancet 1988; 1: 1093-1094.

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.

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.

De Swiet M, Fryers G. Review: the use of ASPIRIN in pregnancy. J Obstet Gynecol. 1990; 10:467- 482.

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.

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.

Dunn MJ, Scharschmidt L, Zambraski E. Mechanisms of nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Toxicol Suppl*. 1984; 7:328-37.

Dunn MJ, Zambraski EJ. Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int*. 1980 Nov; 18(5):609-622.

Editorial. ASPIRIN after myocardial infarction. *Lancet* 1980; 1: 1172-3.

Editorial. Trials of drugs for prevention of 'secondary' MIs indecisive. *Hosp Prac (April)* 1980: 53-4.

Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. *Palliative medicine*. 1994;8(4):313-9.

Elwood PC, Sweetnam PM. ASPIRIN and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1979; 2: 1313-5. Ekalu 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).

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.

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.

Farah AE, Rosenberg F. Potential therapeutic application of ASPIRIN and other cyclooxygenase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 261S-78S.

Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. Controlled trial of ASPIRIN in cerebral ischemia. *Stroke* 1977; 8: 301-16.

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.

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.

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.

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.

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 clopidogre l and other medications. *Circulation*. 2011;123(10):1108-15.

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.

Genton E. A perspective on platelet - suppressant drug treatment in coronary artery and cerebrovascular disease. *Circulation* 1980; 62: V111-V121.

Glader BE. Evaluation of the hemolytic role of ASPIRIN in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*. 1976 Dec; 89(6):1027-8.

Green LH, Seroppian E, Handin RI. Platelet activation during exercise-induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1980; 302: 193-7.

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.

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.

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.

Guslandi M. Gastric toxicity of antiplatelet therapy with low-dose ASPIRIN. *Drugs* 1997; 53: 1- 5.

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.

Haft JI. Platelets and coronary artery disease. *Prim Card* 1979; June: 97-104.

Halter F, Gut A, Ruchti C. Intestinal pathology from NSAIDs. *Inflammopharmacology*. 1996;4, 43–60

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.

Harker LA, Slichter SJ. Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1970; 283: 1302-5.

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.

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.

Harrison MJG, Marshall J, Meadows JC, Russell RWR. Effect of ASPIRIN in Amaurosis Fugax. *Lancet* 1971; 2: 743-4.

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.

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.

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.

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.

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.

Hogben AMC, Tocco DJ, Brodie BB, Schanker LS. On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J Pharm Ther* 1959; 125: 275-82.

Hollifield, JW. Failure of ASPIRIN to Antagonize the Antihypertensive Effect of Spironolactone in Low- Renin Hypertension. *Southern Medical Journal* 1976; 69(8): 1034-

1036.

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.

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.

Hume M, Bierbaum B, Kurlakose TX, Surprenant J. Prevention of post-operative thrombosis by ASPIRIN. *Amer J Surg* 1977; 133: 420-2.

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 Aug13;2(8607):349-60.

Jakubowski JA, Stampfer MJ, Vaillancourt R, Deykin D. Cumulative antiplatelet effect of lowdose enteric coated ASPIRIN. *Br J Haematol* 1985; 60: 635-42.

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.

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.

Jonnalagadda S, Prakash C. Intestinal strictures can impede wireless capsule enteroscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;57(3):418-20.

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.

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.

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.

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).

Kumpuris AG, Luchi RJ, Waddell CC, Miller RR. Production of circulating platelet

aggregates by exercise in coronary patients. *Circulation* 1980; 61: 62-5.

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. *Am J Kidney Dis.* 2003 Aug; 42(2):234-44.

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.

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.

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.

Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003 Mar-Apr;16(2):101-5.

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.

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.

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.

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 yi zhi.* 2019;118(5):939-44.

MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of ASPIRIN. *Lancet.* 2003 Feb 15; 361(9357):573-4.

Malseed R, Malseed Z. ASPIRIN: a pharmacologic profile. *Amer J Pharm* 1978; July-Aug: 150: 99-106. Mangano DT. ASPIRIN and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002 Oct 24; 347(17):1309-17.

Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002 Oct 24;347(17):1309-17.

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.

McCann RL, Hagen P, Fuchs JCA. ASPIRIN and dipyridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Ann Surg* 1980; 191: 238-43.

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.

McKenna R, Bachmann F, Kaushal SP, Galante JO. Thromboembolic disease in patients undergoing total knee replacement. *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 928-32.

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.

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.

Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet function studies in coronary heart disease. IV. Effect of ASPIRIN. *Atherosclerosis* 1978; 31: 169-75.

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.

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.

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.

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.

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.

Morley J. Mechanism of action of ASPIRIN in inflammation. *Proc Roy Soc Med* 1977; 70: 32-6.

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.

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.

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.

Murray , 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.

Murray , Brater DC. Effects of NSAIDS on the kidney. *Prog Drug Res*. 1997; 49:155-71.

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.

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.

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.

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 thromboxane B2. *Curr. Med. Res. Opin*. 2010; 26 (6): 1497-1504

Orme Orme M. ASPIRIN all round? *Br Med J* 1988; 296:307-8.

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.

Oyedeki KO BA, Adigun AK. Effect of aspirin on reproductive functions in male Albino rats. *Research Journal of Pharmacology*. 2013;7(2):16-20.

Packham MA, Mustard JF. Pharmacology of platelet affecting drugs. *Circulation* 1980; 62: V26- V41.

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.

Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davi G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*. 1985;72:1177-84.

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.

Persantine_ASPIRIN Reinfarction Study (PARIS) Research Group: The Persantine ASPIRIN reinfarction study. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V85-V88.

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.

Pugliese F, Ciabattini 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.

Rao GH, Johnson GG, Reddy KR, White JG. Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. *Arteriosclerosis.* 1983;3:383-388.

Relman AS. ASPIRIN for the primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 318: 245- 6.

Renaud S, Godu J. Thrombosis prevention by acetylsalicylic acid in hyperlipemic rats. *CMAJ* 1970; 103: 1037-40.

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.

Roberts MS, Joyce RM, McLeod LJ, Vial JH, Seville PR. Slow-release ASPIRIN and prostaglandin inhibition. *Lancet* 1986; 1(8490): 1153-4.

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.

Ross R, Glomset JA. Pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369_377, 420-5.

Roth GJ, Stanford N, Majenus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by ASPIRIN. *Proc Nat Acad Sci* 1975; 72: 3073-6.

Rowland M, Riegelman S. Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man. *J Pharm Sci* 1968; 57: 1313-9.

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.

Salzman EW, Harris WH, De Sanctis RW. Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. *N Engl J Med* 1971; 284: 1287-92.

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.

Schafer A, Handin R. The role of platelets in thrombotic and vascular disease. *Proj Cardio Dis* 1979; 22: 31-52.

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.

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.

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.

Shahidi NT, Westring DW. Acetylsalicylic acid-induced hemolysis and its mechanism. *J Clin Invest.* 1970 Jul; 49(7):1334-40.

Shalev O. Long-term, low-dose ASPIRIN is safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *DICP.* 1991 Oct; 25(10):1074-75.

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.

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.

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.

Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. ASPIRIN and congenital malformations. *Lancet.* 1976 Jun 26; 1(7974):1373-5.

Smith MJH. Plasma salicylate concentrations after small doses of acetylsalicylic acid. *J Pharm Pharmacol* 1951; 3: 409-14.

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.

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.

Spiro HM, Milles SS. Clinical and physiologic implications of the steroid-induced peptic ulcer. *The New England journal of medicine*. 1960;263:286-94.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) ASPIRIN trial: interim results. *Br Med J* 1988; 296: 316-20.

USFDA-CDER. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers 2005.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for ASPIRIN-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-5.

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.

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.

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.

Weiss HJ. Antiplatelet therapy (second of two parts). *N Engl J Med* 1978; 298: 1403-6.

Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L, Crowell , 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.

Wright HN. Chronic toxicity studies of analgesic and anti-pyretic drugs and congeners. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 11: 280-92.

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.

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.

Zuik M, Mandel MA. Methotrexate-salicylate interaction: a clinical and experimental study. *Surg Forum.* 1976; 26:567-9.

ASPIRIN Monographie de produit, Bayer Inc., Date of révision: 19 mai 2021, numéro de Control 248124.

ENTROPHEN® (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération prolongée) et ENTROPHEN® CROQUABLE (comprimés d'acide acétylsalicylique) fabriqué par Pharmascience Inc, numéro de contrôle: 255502 & 255545, date de révision: 16 novembre, 2021.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose Comprimés d'acide acétylsalicylique (AAS) à libération prolongée, USP

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose** et est destiné aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur **PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose est destiné au traitement préventif à long terme supervisé par un médecin.
- PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose peut vous sauver la vie si vous croyez faire une crise cardiaque.

Les effets de ce médicament :

PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose est destiné au traitement préventif à long terme supervisé par un médecin.

PENDANT UNE CRISE CARDIAQUE

Si vous croyez que vous faites une crise cardiaque, appelez le 911 et croquez ou écrasez et avaler sans tarder deux comprimés PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose. Il est important de croquer ou d'écraser les comprimés avant de les prendre pour que le médicament agisse rapidement. Rendez-vous ensuite sans tarder à l'hôpital. La prise de PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose dès les premiers signes et symptômes peut réduire le risque de décès par crise cardiaque. Les signes et symptômes d'une crise cardiaque sont notamment:

- oppression, plénitude, constriction ou douleur désagréable au centre de la poitrine qui dure plus de quelques minutes ou qui disparaît rapidement mais réapparaît
- douleur qui irradie dans les épaules, le cou ou les bras
- gêne thoracique accompagnée de sensation de tête légère, perte de connaissance, transpiration, nausées ou essoufflement.

La douleur thoracique est le symptôme le plus courant tant chez les hommes que chez les femmes, mais les femmes peuvent également ressentir d'autres symptômes tels que de la fatigue inhabituelle qui s'aggrave avec l'activité, de la difficulté à respirer, des brûlures d'estomac/de la nausée et/ou des vomissements que les antiacides ne soulagent pas, un serrement de poitrine et de la douleur à la poitrine qui peuvent s'étendre au cou, à la mâchoire et aux épaules, une sensation générale de faiblesse, une pâleur et des sudations. À l'hôpital, le médecin recommandera le traitement

qui convient.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

NE PRENEZ PAS si vous :

- êtes allergique à l'AAS, aux salicylates, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux analgésiques, aux antipyrétiques, aux autres ingrédients du produit
- présentez un ulcère, avez des antécédents d'ulcère ou êtes prédisposé aux saignements
- présentez une insuffisance hépatique/rénale/cardiaque congestive active ou grave
- avez des antécédents d'asthme causé 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

L'ingrédient médicamenteux est:

acide acétylsalicylique (AAS)

Les ingrédients non médicinaux importants sont (ordre

alphabétique): Acide stéarique, amidon prégélifié, bicarbonate de soude, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, polydiméthylsiloxane, polyéthylène glycol, silice méthylée, talc et tristéarate de sorbitane.

La forme posologique est :

PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose est présenté en comprimés à enrobage entérique.


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 PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose. Il est très important que vous répondiez à toutes ses questions. Si vous avez oublié de donner à votre médecin l'un des renseignements ci-dessous, 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'une autre maladie grave
 - vous êtes âgé de plus de 60 ans
 - vous présentez des problèmes d'estomac tels que les 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 volumique, chirurgie 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 chirurgie dans les cinq à sept prochains jours.

 **AVERTISSEMENT** : Contient assez de médicament pour causer des effets nocifs graves chez l'enfant.

GARDEZ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS. 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 au sujet du syndrome de Reye, maladie rare grave qui a été liée à la prise d'AAS.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez des médicaments, de prescription ou non, dont anticoagulants, acétaminophène, anticonvulsivants, antidiabétiques, médicaments contre l'arthrite/la goutte, digoxine, glucocorticoïdes, méthotrexate, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (un type d'antidépresseur), diurétiques ou inhibiteurs de l'ECA (médicaments contre l'hypertension), ou si vous consommez au moins 3 verres de boissons alcooliques par jour, dites-le à votre médecin.

Les AINS (p.ex l'ibuprofène et le naproxène) peuvent nuire aux effets cardioprotecteurs de PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose. Si vous suivez un traitement par PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose et prenez un AINS contre la douleur, vous devez le dire à votre médecin ou votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

DIRECTIVES (Adultes de 18 ans et plus) : 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 que l'efficacité de PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose soit maximale, il est très important de prendre le médicament *tous les jours*, conformément aux directives de votre médecin. Ne dépassez pas le nombre de comprimés recommandé par votre médecin. Votre médecin peut vous demander de prendre PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose 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 santé. Les comprimés PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose ont un enrobage spécial, appelé *enrobage entérique*, qui permet aux comprimés 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.

Pendant une crise cardiaque : Composez le 911,

Monographie de produit PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose

puis croquez ou écrasez 2 comprimés.

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

PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose est destiné spécifiquement à réduire le risque de décès pendant une crise cardiaque, à aider à prévenir une première crise cardiaque chez les personnes qui y sont particulièrement exposées et à aider à prévenir une seconde crise cardiaque ou un second AVC. 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 les AINS, par exemple l'ibuprofène et le naproxène. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous renseigner sur les autres produits (ou sur d'autres analgésiques, comme l'acétaminophène, l'ibuprofène, le naproxène ou les salicylates), ainsi que sur la dose nécessaire pour le soulagement des maux de tête, de la fièvre et de la douleur arthritique. Toujours consulter avec votre médecin ou pharmacien avant de prendre d'autres médicaments.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose, 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 sur indication contraire de votre médecin, ne prenez pas de comprimés *supplémentaires* pour compenser une dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose peut parfois causer des effets secondaires indésirables. Appelez votre médecin en cas de nausées, vomissements, irritation de l'estomac ou douleur, ou si vous remarquez que vous vous faites plus facilement des ecchymoses (bleus) qu'avant de commencer à prendre PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose chaque jour. La consommation quotidienne d'alcool pendant le traitement quotidien avec PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose peut accroître le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Ceci n'est pas une liste exhaustive des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de PRAXIS ASA EC 81 mg Daily Low Dose, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin en cas de 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), de saignement de l'estomac (sensation de faiblesse, vomissements sanglants ou semblables à des grains de café moulus, douleur à l'estomac qui ne s'estompe pas), de perte auditive, de tintement ou bourdonnement d'oreilles ou d'hémorragie.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver entre 15°C et 30°C.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé 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 DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus au www.pharmascience.com ou en communiquant avec le fabricant, Pharmascience Inc. au 1-888-550-6060.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Pharmascience Inc.
Montréal, QC H4P 2T4
www.pharmascience.com

Dernière révision: 30 mars 2022