

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RIVASA 81 MG EC

Comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée

81 mg

USP

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Laboratoire Riva Inc.

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

www.labriva.com

Date de préparation :

17 février 2014

Date de révision :

14 septembre 2022

No. de contrôle de la présentation : 266709

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	10
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE.....	22
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR FOURNIS PAR DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	44

RIVASA 81 MG EC

Comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée, USP

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, 81 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les indications de RIVASA 81 MG EC (acide acétylsalicylique, AAS) quant à ses propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire sont les suivantes :

- Réduction du risque de mortalité vasculaire chez les patients avec un infarctus du myocarde aigu présumé.
- Réduction du risque d'un **premier** infarctus du myocarde non mortel chez les individus jugés suffisamment à risque d'un tel événement par leur médecin.
 - Il n'existe aucune donnée probante quant à la réduction du risque d'un **premier** infarctus du myocarde mortel.
 - L'acide acétylsalicylique (AAS) ne réduit ni le risque de mortalité cardiovasculaire, ni l'incidence des **premiers AVC**, mortels ou non.
 - Il faut soupeser la réduction du risque d'un **premier** infarctus du myocarde non mortel en tenant compte d'une augmentation beaucoup plus faible – mais non négligeable – du risque d'AVC hémorragique, ainsi que de saignements gastro-intestinaux.
- Réduction du risque de morbidité et de mort chez les patients avec angine instable, ayant connu auparavant un infarctus du myocarde.
- Réduction du risque d'accidents ischémiques transitoires et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérombotique.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique (AAS), aux salicylates, aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), aux analgésiques, aux antipyrétiques ou à tout autre ingrédient du produit ou l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les *Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement* de la monographie de produit.
- En présence d'un ulcère gastroduodéal aigu.
- En cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal
- En présence de diathèse hémorragique.
- En présence d'insuffisance hépatique active ou grave, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque congestive.
- Patients avec antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylates ou d'autres substances dont le mode d'action est similaire, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). – Administration concomitante de méthotrexate à raison de 15 mg par semaine ou plus (voir la section *Interactions médicamenteuses*).
- Durant le dernier trimestre de la grossesse (voir « populations spéciales »)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'AAS est l'une des causes les plus fréquentes d'empoisonnement accidentel chez les enfants en bas âges. Il faut donc prendre toutes les précautions nécessaires pour garder les comprimés hors de la portée des enfants.

L'AAS doit être administrée avec prudence aux patients :

- dont l'hypertension n'est pas maîtrisée;
- dont la fonction rénale ou hépatique est altérée, ou dont la circulation cardiovasculaire est réduite (ex. : troubles rénovasculaires, insuffisance cardiaque congestive, déplétion du volume des liquides, chirurgie lourde, sepsie ou épisodes hémorragiques importants);
- aux tendances hémorragiques, avec antécédents d'anémie importante et (ou) d'hypothrombinémie;
- traités aux anticoagulants (voir la section *Interactions médicamenteuses*);
- qui prennent des AINS tels que l'ibuprofène ou le naproxène, en concomitance avec un traitement à l'AAS (voir la section *Interactions médicamenteuses*)

Hypersensibilité

L'AAS peut précipiter le bronchospasme et provoquer des crises d'asthme ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Lorsqu'ils sont présents, l'asthme, le rhume des foins, la polyposse nasale ou une maladie respiratoire chronique sont des facteurs de risque. Le risque s'étend également aux personnes manifestant des réactions allergiques (p. ex., réactions cutanées, démangeaison, urticaire) à d'autres substances.

Hématologique

À cause de son effet sur l'agrégation plaquettaire, l'AAS peut être associée à une augmentation du risque de saignement. Il faut donc user de prudence lorsque salicylates et anticoagulants sont prescrits en concomitance, puisque les salicylates peuvent causer une baisse de la concentration de prothrombine plasmatique.

Considérations périopératoires

À cause de son effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, qui persiste plusieurs jours après l'administration, l'AAS peut entraîner une tendance à saigner pendant et après une chirurgie (y compris les chirurgies mineures, comme par exemple une extraction dentaire).

Populations particulières

Femmes cherchant à concevoir :

Durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, les médicaments contenant de l'AAS doivent être évités sauf en cas de nécessité évidente. Les femmes qui cherchent à procréer ou qui en sont au premier ou au deuxième trimestre de leur grossesse ne devraient prendre que les doses les plus faibles possible, le moins longtemps possible.

Basé sur les données publiées disponibles qui sont limitées, les études chez l'humain n'ont montré aucun effet constant de l'acide acétylsalicylique sur l'altération de la fertilité et il n'y a aucune preuve concluante dans les études animales.

Femmes enceintes :

L'AAS inhibe la synthèse de la prostaglandine. Or, cette inhibition peut avoir des effets néfastes sur la grossesse et (ou) le développement embryonnaire ou fœtal. Les données en provenance d'études épidémiologiques laissent croire à un risque accru d'avortement spontané et de malformations en lien avec la prise d'un inhibiteur de la prostaglandine en début de grossesse. On pense que ce risque croît avec la dose et la durée du traitement. Les données disponibles ne suggèrent toutefois aucune association entre la prise d'AAS et un risque accru d'avortement spontané. En ce qui concerne cette substance en particulier, les données épidémiologiques sur les malformations ne concordent pas, mais un risque accru de laparoschisis ne peut être écarté. Une étude prospective portant sur l'exposition en début de grossesse (du premier au quatrième mois) chez environ 14 800 couples mère-enfant n'a révélé aucune association avec un taux de malformations plus élevé.

Durant le troisième trimestre de grossesse, tous les inhibiteurs de la prostaglandine peuvent exposer le fœtus à un risque de :

- toxicité cardiopulmonaire (avec obturation prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- dysfonction rénale, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligoamnios.

L'utilisation d'inhibiteurs de la prostaglandine en fin de grossesse peut exposer la mère et l'enfant à un risque :

- de prolongation du temps de saignement, en raison d'un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire qui peut s'exercer même à de très faibles doses;
- d'inhibition des contractions utérines, se traduisant par un travail retardé ou prolongé.

Par conséquent, l'AAS est contre-indiquée au troisième trimestre de grossesse.

Femmes qui allaitent :

L'AAS et ses métabolites passent dans le lait maternel en petites quantités. Comme on n'a observé aucun effet indésirable chez l'enfant après usage occasionnel, il n'est en général pas nécessaire d'interrompre l'allaitement. Néanmoins, en cas d'usage régulier ou de prise de doses élevées, il est recommandé de cesser l'allaitement plus tôt.

Pédiatrie :

On a suggéré un lien possible (mais non établi) entre le syndrome de Reye et la prise de salicylates. Le syndrome de Reye s'est déjà manifesté chez des patients non exposés aux salicylates. Il faut consulter un médecin avant d'administrer de l'AAS aux enfants et aux adolescents pour traiter les infections virales, accompagnées de fièvre ou non. Pour certaines affections virales, surtout la grippe A, la grippe B et la varicelle, il y a risque d'apparition du syndrome de Reye, une maladie très rare mais potentiellement mortelle qui exige des soins médicaux immédiats. Il se peut que le risque s'accroisse quand l'AAS est administrée en concomitance; toutefois, aucune relation de cause à effet n'a pu être prouvée. Dans le contexte des maladies précitées, la présence de vomissements persistants peut être un signe du syndrome de Reye.

Diminution de l'excrétion d'acide urique :

À faibles doses, l'AAS réduit l'excrétion d'acide urique. Cela peut provoquer un accès de goutte chez les patients ayant déjà tendance à excréter moins d'acide urique.

Déficiences en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) :

Chez les patients ayant une déficience en G6PD, l'AAS peut provoquer une hémolyse ou une anémie hémolytique. L'utilisation de doses élevées, la présence de fièvre ou une infection aiguë sont des facteurs pouvant accroître le risque d'hémolyse.

Personnes âgées :

En règle générale, il faut être prudent lorsque l'AAS est utilisé chez les patients âgés (60 ans ou plus) car ils sont plus susceptibles aux réactions indésirables.

Surveillance et essais de laboratoire

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

On a décrit des cas isolés de perturbations de la fonction hépatique (transaminases en hausse).

EFFETS INDÉSIRABLES

Un grand nombre de réactions indésirables causées par la prise d'AAS sont liées à la posologie. La liste suivante comprend les effets indésirables rapportés dans la littérature ou signalés dans le cadre des essais cliniques et des activités de pharmacovigilance.

Gastro-intestinal (la fréquence et la gravité de ces effets indésirables sont liées à la dose) : nausée, vomissements, diarrhée, saignements et (ou) ulcération du tube digestif, dyspepsie, brûlures d'estomac, hématomèse, méléna, douleurs abdominale, et dans de rares cas, inflammation gastro-intestinale, et maladie du diaphragme intestinal dont la fréquence est inconnue (surtout dans les traitements à long terme).

Hémorragique : En raison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, des saignements peuvent survenir (ex. : hémorragie périopératoire, hématomes, épistaxis, saignements urogénitaux et gingivaux).

Les saignements graves, comme les hémorragies gastro-intestinales et cérébrales, sont rares. Des cas isolés de saignements potentiellement mortels ont été rapportés, surtout chez les patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée et (ou) qui prennent des agents antihémostatiques en parallèle.

Auditif : étourdissements, acouphènes, vertige et perte de l'ouïe. Des étourdissements et des acouphènes ont été rapportés, ces symptômes pouvant indiquer un surdosage.

Hématologique : leucopénie, thrombocytopénie, purpura, anémie. La présence d'anémie, parallèlement aux signes et symptômes laboratoires et cliniques connexes d'asthénie, de pâleur et d'hypoperfusion, est généralement attribuable à des saignements (ex. : microsaignements occultes, saignements aigus ou chroniques). Des cas d'hémolyse et d'anémie hémolytique chez des patients atteints d'une déficience grave en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ont été signalés.

Dermatologique et hypersensibilité : urticaire, prurit, éruptions cutanées, asthme, anaphylaxie, œdème, congestion nasale et rhinite. Des réactions allergiques graves, allant jusqu'au choc anaphylactique, ont été signalées dans de très rares cas.

Divers: confusion mentale, somnolence, sudation et soif. Une insuffisance hépatique transitoire, avec hausse des transaminases hépatiques, a été signalée dans de très rares cas. Des cas d'insuffisance rénale allant jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il faut user de prudence dans l'utilisation d'AAS en parallèle avec d'autres substances ayant des propriétés anticoagulantes ou antiplaquettaires, étant donné que ces effets peuvent être potentialisés. Les médicaments qui se fixent aux sites de liaison des protéines doivent également être utilisés avec prudence car l'acide acétylsalicylique peut les déplacer de leur site de liaison.

Interactions contre-indiquées

Méthotrexate, pris à raison de 15 mg/semaine ou plus : Toxicité hématologique accrue du méthotrexate (en raison de la clairance rénale réduite de cette substance par les anti-inflammatoires en général et son déplacement des sites de liaison des protéines plasmatiques par les salicylates). Voir la section *CONTRE-INDICATIONS*.

Interactions médicament-médicament

Méthotrexate, pris à raison de 15 mg/semaine ou moins : Les salicylates peuvent i) ralentir l'élimination du méthotrexate en réduisant sa clairance rénale, ii) déplacer le méthotrexate des sites de liaison protéique et par conséquent, iii) augmenter sa toxicité hématologique.

Anticoagulants, thrombolytiques et autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire/de l'hémostase (par ex. warfarine et héparine) : User de prudence quand les salicylates sont prescrits en parallèle avec un anticoagulant, un thrombolytique ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire/de l'hémostase, puisque les salicylates peuvent réduire la concentration de prothrombine plasmatique et accroître ainsi les risques de saignement.

Hypoglycémiant oraux, par ex. insuline et sulfonylurées : De fortes doses de salicylates ont une action hypoglycémique et peuvent ainsi amplifier l'effet des hypoglycémiant oraux. Il faut surveiller de près les diabétiques qui prennent conjointement un salicylate et un hypoglycémiant, et il est possible que l'on doive réduire la posologie de la sulfonylurée.

Diurétiques : Les diurétiques, pris en combinaison avec l'AAS à fortes doses, amènent une baisse de la filtration glomérulaire résultant de la synthèse réduite de prostaglandines. Par conséquent, l'excrétion sodique peut être réduite par l'administration d'un salicylate.

Agents uricosuriques : À fortes doses, les salicylates sont des agents uricosuriques; de plus faibles doses peuvent réduire la clairance d'acide urique et ainsi diminuer les effets uricosuriques d'autres médicaments.

Acide valproïque : Les salicylates peuvent altérer le métabolisme de l'acide valproïque (AVP) et déplacer l'AVP des sites de liaison des protéines – avec intensification possible de ses effets. Faire preuve de vigilance lorsque l'AVP est administrée en parallèle avec des salicylates.

Glucocorticoïdes (systémiques) – sauf l'hydrocortisone – employés comme traitement de substitution dans la maladie d'Addison : Réduction des concentrations sanguines de salicylates pendant le traitement corticostéroïdien et risque de surdosage de salicylates après la cessation du traitement, car les corticostéroïdes favorisent leur élimination. L'usage concomitant peut augmenter l'incidence de saignements gastro-intestinaux et d'ulcères.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) : Les effets hyponatrémiques et hypotensifs des IECA *peuvent* être diminués par l'administration concomitante d'AAS en raison de son effet indirect sur la voie de conversion rénine-angiotensine (c.-à-d. l'inhibition des prostaglandines à effet vasodilatateur provoquant la réduction de la filtration glomérulaire). L'interaction potentielle peut être liée à la dose d'AAS (3g/jour ou plus).

Inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine : Risque accru de saignements dans la partie supérieure du tube digestif en raison d'un effet synergétique possible.

Digoxine : Les concentrations plasmatiques de digoxine s'accroissent en raison d'une réduction de l'excrétion rénale.

AINS :

AAS et autres AINS : L'usage d'autres AINS avec des doses élevées de salicylates ($\geq 3\text{g/jour}$) peut augmenter le risque d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux en raison d'un effet synergétique.

Ibuprofène : L'ibuprofène peut interférer avec l'effet antiplaquettaire de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour). L'utilisation quotidienne et prolongée d'ibuprofène peut rendre l'AAS moins efficace lorsqu'on utilise cette substance pour son effet cardio-protecteur et pour prévenir l'AVC. Afin de minimiser l'interaction, les personnes qui prennent régulièrement de l'ibuprofène et de l'AAS à faible dose à libération immédiate devraient prendre l'ibuprofène au moins une heure après ou 11 heures avant la dose quotidienne d'AAS. Les préparations à libération retardée (entérosolubles) d'AAS ne sont pas recommandées si l'on prend de l'ibuprofène régulièrement.

Naproxène : Le naproxène peut atténuer l'inhibition irréversible des plaquettes induite par l'acide acétylsalicylique. Des données cliniques de pharmacodynamique suggèrent que la prise de naproxène sodique le même jour que l'AAS pour plus d'un jour consécutif inhibe l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'activité plaquettaire. Cette inhibition peut persister pendant plusieurs jours après l'arrêt de la thérapie au naproxène. L'importance clinique de cette interaction n'est pas connue. Un traitement au naproxène, chez des patients ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire peut limiter la protection offerte par l'acide acétylsalicylique (voir les « *Avertissements spéciaux et précautions d'utilisation* »).

Les professionnels de la santé doivent expliquer à leurs clients et patients la manière adéquate de prendre ces deux médicaments en parallèle.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Effets dus au médicament sur les essais de laboratoire

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

Effets dus au médicament sur le style de vie

Alcool : En raison des effets additifs de l'AAS et de l'alcool, la muqueuse gastro-intestinale est davantage atteinte et le temps de saignement prolongé. Les patients qui consomment 3 boissons alcoolisées ou plus par jour devraient consulter leur médecin avant d'utiliser l'AAS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il est recommandé de prendre les comprimés **de RIVASA 81 MG EC** après les repas, accompagnés d'une bonne quantité de liquide.

Considérations posologiques

Voir ci-dessous les posologies particulières à chaque indication.

Dose recommandée et modification posologique

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Infarctus du myocarde aigu présumé : Une dose de départ d'au moins 162 mg, les comprimés étant croqués ou écrasés pour assurer une absorption rapide dès que l'on soupçonne un infarctus du myocarde. Il est recommandé de maintenir cette dose au cours des 30 jours suivants à titre de traitement d'entretien. Après 30 jours, considérer un traitement additionnel (reposant sur l'administration d'une posologie appropriée) pour prévenir la récurrence (voir *Antécédents d'infarctus du myocarde*).

Prévention d'un premier infarctus du myocarde non mortel : Entre 81 et 325 mg une fois par jour, conformément aux besoins individuels du patient, tels que déterminés par le médecin.

Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine instable : Entre 81 et 325 mg une fois par jour, conformément aux besoins individuels du patient, tels que déterminés par le médecin.

Accident ischémique transitoire et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérombotique : Entre 81 et 325 mg une fois par jour, conformément aux besoins individuels du patient, tels que déterminés par le médecin.

SURDOSAGE

Surdosage bénin ou début d'intoxication – sensation de brûlure dans la bouche, léthargie, nausée, vomissements, acouphènes, sudation, soif, tachycardie ou étourdissements.

Surdosage modéré – tous les symptômes d'un surdosage bénin plus tachypnée, hyperpyrexie, sudation, déshydratation, perte de coordination, agitation, confusion mentale.

Surdosage grave – tous les symptômes du surdosage modéré plus hypotension, hallucinations, stupeur, hypoglycémie, convulsions, œdème cérébral, oligurie, insuffisance rénale, défaillance cardiovasculaire, coma, hémorragie, acidose métabolique, alcalose et (ou) insuffisance respiratoire.

Traitement d'urgence :

- 1- Transfert immédiat à l'hôpital, maintien de l'assistance cardiovasculaire et respiratoire.
- 2- Lavage gastrique, administration de charbon activé.
- 3- Contrôle de l'équilibre acide-base et ajustement si nécessaire.
- 4- Considérer une diurèse alcaline afin d'obtenir un pH urinaire entre 7,5 et 8 lorsque la concentration plasmatique de salicylate est supérieure à 500 mg/l (3,6 mmol/l) chez l'adulte et à 300 mg/l (2,2 mmol/l) chez l'enfant.
- 5- Considérer une hémodialyse dans les cas d'intoxication grave – 800 mg/l (5,8 mmol/l) chez l'adulte et 700 mg/l (5,0 mmol/l) chez l'enfant – puisque l'élimination rénale peut être ralentie en présence d'acidité urinaire et d'insuffisance rénale. L'hémodialyse doit également être considérée dans le cas d'un patient manifestant une grave acidose métabolique systémique (pH artériel < 7,2), une insuffisance rénale aiguë, un œdème pulmonaire ou des symptômes d'atteinte du SNC tels que somnolence, agitation, coma ou convulsions.
- 6- Remplacer les pertes liquidiennes par une solution hypotonique (solution saline demi-normale) additionnée de glucose (50 à 100 g/l).
- 7- Traitement symptomatique.

Dose mortelle : Varie entre 10 et 30 g d'AAS. Toutefois, on a rapporté dans un cas l'ingestion de 130 g sans issue fatale.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'AAS bloque la synthèse des prostaglandines dans différents organes et tissus par acétylation de l'enzyme cyclo-oxygénase. Les prostaglandines sont elles-mêmes de puissants irritants qui produisent céphalée et douleur lorsqu'injectées chez l'humain. Les prostaglandines semblent aussi sensibiliser les récepteurs de la douleur à d'autres substances irritantes comme l'histamine et la bradykinine. En empêchant la synthèse et la libération des prostaglandines durant l'inflammation, l'AAS peut éviter cette sensibilisation des récepteurs de douleur.

L'effet antipyrétique de l'AAS résulte de sa capacité à bloquer la production de prostaglandine E₁ dans le cerveau. La prostaglandine E₁ est l'un des agents pyrétiqes les plus puissants que l'on connaisse.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'AAS résulte de sa capacité à bloquer la production de thromboxane A₂ à l'intérieur des plaquettes. La thromboxane A₂ est, en grande partie, responsable des propriétés agrégatives des plaquettes.

Des études *in vitro* ont démontré que l'AAS favorise l'activité du système NO-cGMP et de l'hème oxygénase-1 (HO-1) en agissant au site d'expression endothéliale de l'oxyde nitrique synthase.

Pharmacocinétique

Absorption :

Quand l'AAS est ingérée par voie orale, l'organisme l'absorbe rapidement par l'estomac et l'intestin grêle proximal. La muqueuse gastrique est perméable à la forme non ionisée de l'AAS, qui traverse la paroi stomacale par un processus de diffusion passive.

L'absorption optimale de salicylate dans l'estomac humain se produit dans la plage de pH comprise entre 2,15 et 4,10. L'absorption de salicylate dans l'intestin grêle est nettement plus rapide que dans l'estomac. Après la prise d'une dose orale de 0,65 g d'AAS, la concentration plasmatique chez l'homme atteint habituellement un niveau compris entre 0,6 et 1,0 mg % 20 minutes après l'ingestion et tombe à 0,2 mg % en une heure. Durant la même période, la moitié ou plus de la dose ingérée est hydrolysée en acide salicylique par les estérases dans la muqueuse gastro-intestinale et dans le foie. Le pic plasmatique de salicylate survient entre une et deux heures après ingestion, pour atteindre en moyenne entre 3 et 7 mg %. Bon nombre de facteurs exercent une influence sur la vitesse d'absorption de l'AAS chez un individu donné, à un moment donné. La désintégration du comprimé, la solubilité, la dimension des particules, la vitesse de la vidange gastrique, l'état psychologique, la condition physique, la nature et la quantité du contenu gastrique, etc. sont autant de facteurs influant sur l'absorption.

Distribution :

La distribution de salicylate dans la plupart des liquides et tissus biologiques se produit rapidement après l'absorption. Outre le plasma, les liquides qui révèlent des quantités importantes de salicylate après ingestion par voie orale sont le liquide céphalo-rachidien, le liquide péritonéal, la synovie, la salive et le lait maternel. Les tissus contenant de fortes concentrations du médicament se retrouvent dans les reins, le foie, le cœur et les poumons. Les concentrations cérébrales sont en général faibles, et celles des fèces, de la bile et de la sueur sont minimes.

Le médicament traverse facilement la barrière placentaire. À des concentrations cliniques, entre 50 et 90 % du salicylate est lié aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine, tandis que l'AAS comme tel n'est lié qu'à un degré très limité. Cependant, l'AAS a la capacité d'acétyler une variété de protéines, les hormones, l'ADN, les plaquettes et l'hémoglobine, ce qui explique – du moins en partie – son vaste éventail d'effets pharmacologiques.

Métabolisme :

Le foie semble être le site principal du métabolisme des salicylates, bien que d'autres tissus puissent aussi y participer. Les trois principaux produits du métabolisme de l'acide acétylsalicylique ou de l'acide salicylique sont l'acide salicylurique, le glucuronide phénolique (éther glucuronide) et l'acyl-glucuronide (ester glucuronide). Une petite fraction est également convertie en acide gentisique et en d'autres acides hydroxybenzoïques. La demi-vie de l'acide acétylsalicylique en circulation s'établit entre 13 et 19 minutes, de sorte que la concentration sanguine tombe rapidement une fois l'absorption complète. Cependant, la demi-vie des salicylates s'établit entre 3,5 et 4,5 heures, ce qui signifie que 50 % de la dose ingérée disparaît de la circulation durant cette période.

Excrétion :

L'excrétion des salicylates s'effectue principalement par les reins – grâce à la filtration glomérulaire combinée à l'excrétion tubulaire – sous forme d'acide salicylique libre, d'acide salicylurique, ainsi que de glucuronides phénoliques et d'acyl-glucuronides. On peut détecter les salicylates dans l'urine peu après leur ingestion mais l'élimination de la dose complète prend jusqu'à 48 heures. Le taux d'excrétion des salicylates libres est extrêmement variable; on rapporte des taux de récupération dans l'urine humaine de 10 à 85 %, ces taux étant largement fonction du pH urinaire. De manière générale, on peut dire qu'une urine acide facilite la réabsorption des salicylates par les tubules rénaux, tandis qu'une urine alcaline favorise leur excrétion.

Administrée en dose de 325 mg, l'AAS s'élimine selon une courbe linéaire, suivant une cinétique de premier ordre. La demi-vie s'accroît à des concentrations élevées.

Populations particulières et états pathologiques

Ni l'absorption ni la clairance des salicylates n'est affectée par le sexe ou l'âge.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

RIVASA 81 MG EC : Conserver entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RIVASA 81 MG EC : Chaque comprimé de forme ronde et convexe est de couleur bleue et marqué d'un « V » en creux d'un côté et sans motif de l'autre. Dans la composition du comprimé entrent 81 mg d'acide acétylsalicylique, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, bicarbonate de sodium, bleu n°. 1 (AD&C), cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, eau purifiée, hypromellose, lauryl sulfate de sodium, silice colloïdale, talc, triacétine.

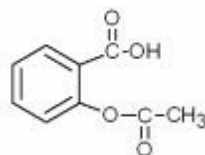
RIVASA 81 MG EC est conditionné dans des flacons munis de bouchons à l'épreuve des enfants et est offert en format de 1000 unités.

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, généralement tabulaires ou aciculaires, ou poudre cristalline blanche. Inodore, ou d'odeur faible.
<u>Solubilité</u> :	Peu soluble dans l'eau; se dissout librement dans l'alcool; soluble dans le chloroforme et l'éther; faiblement soluble dans l'éther absolu.
<u>pK (25 °C)</u> :	3,49
<u>Point de fusion</u> :	135 °C (réchauffement rapide)

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude clé comparative sur la biodisponibilité, à double insu, croisée et randomisée a comparé les comprimés de RIVASA 81 MG EC (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée) de Laboratoire Riva Inc. aux comprimés d'Aspirine® 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée) de Bayer Inc., Consumer Care, administrés à 39 volontaires sains, hommes et femmes, à jeun.

Acide acétylsalicylique (2 x 81 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ^a	Référence ^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
SSCT (ng.h/mL)	40035,803 41180,528 (24,94)	40009,476 40905,966 (22,11)	100,07	96,84 – 103,39
SSCI (ng.h/mL)	41086,748 42459,504 (25,62)	40672,101 41148,135 (23,10)	101,02	97,56 – 104,60
Cmax (ng/mL)	8345,017 8704,618 (28,85)	8824,099 8999,336 (19,75)	94,57	85,90 – 104,12
Tmax [§] (h)	4,50 (1,57 – 10,00)	4,50 (2,50 – 7,00)		
T _{1/2} ^é (h)	2,39 (30,86)	2,47 (52,17)		

^a RIVASA 81 MG EC entérosoluble à faible dose quotidienne (acide acétylsalicylique à libération retardée) (Laboratoire Riva Inc.)

^b Aspirine® 81 mg (acide acétylsalicylique à libération retardée) (Bayer Inc., Consumer Care) en provenance du Canada.

[§] Représenté sous forme de médiane (plage) seulement.

^é Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude clé comparative sur la biodisponibilité, à double insu, fondée sur une dose unique, croisée et randomisée a comparé les comprimés de RIVASA 81 MG EC (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée) de Laboratoire Riva Inc. aux comprimés d'Aspirine® 81 mg (comprimés d'acide acétylsalicylique à libération retardée) de Bayer Inc., Consumer Care, administrés à 37 volontaires sains, hommes et femmes, après un repas.

Acide acétylsalicylique (2 x 81 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ^a	Référence ^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
SSCT (ng.h/mL)	41174,624 44213,823 (38,45)	44138,779 46949,222 (37,27)	93,28	88,13 – 98,74
SSCI (ng.h/mL)	41175,322 43247,467 (26,55)	42513,535 44344,611 (36,63)	96,85	91,18 - 102,88
Cmax (ng/mL)	6555,507 7025,088 (32,21)	7475,813 7875,047 (32,88)	87,69	79,60 - 96,60
Tmax [§] (h)	9,00 (3,00 - 24,05)	10,00 (4,60 - 24,00)		
T _{1/2} ^ε (h)	2,52 (19,18)	2,74 (35,63)		

^a RIVASA 81 MG EC entérosoluble à faible dose quotidienne (acide acétylsalicylique à libération retardée) (Laboratoire Riva Inc.)

^b Aspirine® 81 mg (acide acétylsalicylique à libération retardée) (Bayer Inc., Consumer Care) en provenance du Canada.

[§] Représenté sous forme de médiane (plage) seulement.

^ε Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Études sur l'effet antiplaquettaire

N° de l'essai / Renvoi	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Indication : Réduction du risque de mortalité vasculaire chez les patients avec infarctus aigu du myocarde présumé.					
ISIS – 2 Réf. 73	Étude multicentrique, internationale, factorielle 2 x 2, randomisée, contrôlée par placebo	160-162,5 mg par voie orale pendant 30 jours après IM aigu présumé. (Suivi médian jusqu'à 15 mois.)	AAS 8587, streptokinase 8592, AAS + strept. 4292, placebo 4300	Non disponible	Non disponible
Indication : Réduction du risque d'un premier infarctus du myocarde non mortel chez les individus jugés par leur médecin comme étant suffisamment à risque.					
TPT Réf. 91	Étude randomisée, factorielle, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles	Warfarine (moyenne) 4,1 mg, AAS 75 mg	Warfarine + AAS 1277, warfarine + placebo d'AAS 1268, AAS + placebo de warfarine 1268, placebo d'AAS + placebo de warfarine 1272	45–69 ans	Masculin
HOT Réf. 59	Étude prospective, randomisée, ouverte, avec critères d'évaluation à l'insu (modèle PROBE). Le volet AAS était à double insu.	AAS 75 mg ou placebo; félodine 5 mg, inhibiteurs, bêtabloquants, diurétiques Moyenne – 3,8 ans	19567 sujets dont 18790 étaient randomisés à l'AAS ou au placebo (AAS = 9399, placebo = 9391)	61,5 ans (moyenne) (50–80 ans)	Masc. 53 % Fém. 47 %
PHS Réf. 130	Étude à double insu, contrôlée par placebo, factorielle 2 x 2, randomisée avec groupes parallèles	AAS 325 mg tous les deux jours pendant 60,2 mois	22071 AAS = 11037 Placebo = 11034	40–84 ans	Masculin
Indication : Réduction du risque de morbidité et de mort chez les patients avec angine instable et chez ceux avec un antécédent d'infarctus du myocarde.					
RISC Réf. 114	Étude prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	AAS 75 mg par jour pendant 3 mois après admin. initiale d'héparine par IV pendant 5 jours	Héparine 198, AAS 189, Héparine + AAS 210, placebo 199	58 ans	Masculin
RISC, suivi à 12 mois Réf. 137	Étude prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	AAS 75 mg par jour pendant 3 mois après admin. initiale d'héparine par IV pendant 5 jours	Héparine 198, AAS 189, Héparine + AAS 210, placebo 199	58 ans	Masculin
Verheugt et coll. Réf. 136	Étude prospective, randomisée, contrôlée par placebo, comparative, multicentrique	AAS 100 mg pendant environ 3 mois	AAS 50, placebo 50	AAS 61 ans, placebo 64 ans	AAS 72 % masc., placebo 76 % masc.

N° de l'essai / Renvoi	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SAPAT Réf. 77	Étude prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	AAS 75 mg par jour jusqu'à concurrence de 6 ans (médiane 50 mois)	AAS 1 009, placebo 1 026	52 ans	AAS 51 % masc., placebo 53 % masc.
Indication : Réduction du risque d'accidents ischémiques transitoires et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérothrombotique.					
SALT Réf. 120	Étude prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	AAS 75 mg par jour pendant un minimum de 12 mois et un maximum de 63 mois (moyenne 30,6 mois)	AAS 676, placebo 684	50-79 ans Moyenne pour l'AAS 67 ans, moyenne pour le placebo 66,8 ans	AAS 65,4 % masculin, placebo 66,2 % masculin
Lindblad et coll. Réf. 85	Étude prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	AAS 75 mg par jour pendant 6 mois	AAS 117, placebo 115	66 ans (40-81 ans)	75 % masculin

Résultats des études

Résultats des études sur l'effet antiplaquettaire

N° de l'étude	Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour l'AAS comparativement au placebo	
Indication : Réduction du risque de mortalité vasculaire chez les patients avec infarctus aigu du myocarde présumé.			
		Valeur	AAS c. placebo
ISIS – 2 Réf. 72	Mort vasculaire après une période de 5 semaines	AAS 9,4 %, placebo 11,8 %, réduction des cotes 23 %	2p < 0,00001 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative
Indication : Réduction du risque d'un premier infarctus du myocarde non mortel chez les individus jugés par leur médecin comme étant suffisamment à risque.			
TPT Réf. 91	Ensemble des maladies cardiaques ischémiques, définies comme étant la somme des événements mortels et non mortels (c.-à-d. morts coronariennes et infarctus du myocarde mortels et non mortels)	AAS 10,2 %, placebo 13,3 %, réduction de 20 % des maladies cardiaques ischémiques	p = 0,04 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative
HOT Réf. 59	Événements cardiovasculaires graves définis comme tous les infarctus du myocarde (mortels et non mortels), tous les AVC (mortels et non mortels) et toutes les autres morts cardiovasculaires	Réduction de tous les événements cardiovasculaires de 15 % et de tous les infarctus du myocarde de 36 %	p = 0,03, p = 0,002 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative

N° de l'étude	Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour l'AAS comparativement au placebo		
PHS Réf. 130	Infarctus du myocarde mortels et non mortels	AAS 325 mg tous les deux jours : réduction de 44 % du risque d'IM avec AAS comparativement au groupe placebo Risque relatif 0,56 IC 95 % (0,45–0,70)	p < 0,00001, P < 0,0001 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative	
Indication : Réduction du risque de morbidité et de mort chez les patients avec angine instable et chez ceux avec un antécédent d'infarctus du myocarde.				
		Valeur	AAS c. placebo	AAS c. comparateur
RISC Réf. 114	Mort ou IM non mortels	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 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative	L'héparine ne s'est pas révélée supérieure au placebo de manière statistiquement significative; aucune comparaison par rapport à l'AAS
RISC, suivi à 12 mois Réf. 137	IM et mort	6 mois : AAS 35 événements, héparine 76 événements Risque relatif 0,46 (IC 0,31–0,67) 12 mois : AAS 44 événements, héparine 85 événements Risque relatif 0,52 (IC 0,37–0,72)	p < 0,0001 p = 0,0001 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative	Non effectué
Verheugt et coll. Réf. 85	Taux de récurrence d'infarctus	AAS 2 patients (4 %), placebo 9 patients (18 %)	p < 0,03 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative	Non effectué
SAPAT Réf. 77	IM mortels ou non mortels ou mort subite	AAS 8 %, placebo 12 %	p = 0,003 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative	Non effectué
Indication : Réduction du risque d'accidents ischémiques transitoires et prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérombotique.				
		Valeur	AAS c. placebo	
SALT Réf. 120	Risque d'AVC ou de mort	Réduction du risque 18 % : Risque relatif 0,82 (IC 0,67–0,99)	p = 0,02 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative	

N° de l'étude	Critères d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour l'AAS comparativement au placebo	
Lindblad et coll. Réf. 85	AVC (sans rétablissement complet) à 6 mois	AAS 2 cas, placebo 11 cas	p = 0,01 : AAS supérieure au placebo de manière statistiquement significative

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets sur les plaquettes : rapport à l'hémostase et à la thrombose

Les plaquettes jouent un rôle important dans l'hémostase normale. Les données cliniques émanant des observations pathologiques et expérimentales indiquent que leur agrégation peut jouer un rôle tout aussi important dans l'évolution d'une variété d'affections, y compris la maladie cérébrovasculaire, la maladie cardiaque ischémique et l'infarctus du myocarde. L'AAS est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire par acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase des plaquettes. Elle bloque de ce fait la production des prostaglandines endopéroxydes PGG₂ et PGH₂ – précurseurs de la principale substance responsable de l'agrégation plaquettaire, la thromboxane A₂, qui est également un puissant vasoconstricteur. Cependant, l'AAS ne prévient pas l'adhésion des plaquettes aux parois vasculaires endommagées ou la libération du contenu granulé de ces plaquettes adhérentes. Comme les plaquettes sont sans noyaux et incapables de synthétiser de nouvelles molécules enzymatiques pour remplacer celles qui ont été inactivées, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'AAS perdure pendant toute leur durée de vie. L'administration quotidienne de 20 à 40 mg d'AAS à des volontaires sains a réduit la production de thromboxane plaquettaire mais n'a inhibé qu'en partie l'agrégation des plaquettes. L'administration quotidienne de 50 mg d'AAS à des patients récupérant d'un infarctus du myocarde n'a révélé aucune différence d'effets sur la production de thromboxane, l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement comparativement à l'administration de 324 mg par jour. D'autres études ont démontré que des doses quotidiennes de 40 à 325 mg d'AAS inhibent la production de thromboxane d'au moins 80 %, mais que 80 mg par jour représente la plus faible dose requise pour obtenir une inhibition maximale et cumulative de la fonction thrombocytaire. On a démontré l'effet protecteur de l'AAS contre la thrombose ou l'athérosclérose induite dans un contexte expérimental chez plusieurs modèles animaux.

À part l'inhibition de la biosynthèse de thromboxane A₂ par les plaquettes, l'AAS interfère également avec la production de prostacycline (PGI₂) par les cellules endothéliales vasculaires, les prostaglandines endopéroxydes mentionnées ci-dessus étant les précurseurs communs de la thromboxane A₂ et de la prostacycline. Ce dernier composé est l'un des plus puissants agents de désagrégation des plaquettes et de vasodilatation qui soient; il apparaît donc que l'interférence de l'AAS avec les processus hémostatiques dépend de l'équilibre thromboxane-prostacycline. On a même suggéré que, dans certaines conditions, des doses élevées d'AAS pourraient avoir un effet thrombogénique. Toutefois, contrairement aux plaquettes, les cellules endothéliales vasculaires sont capables de régénérer la cyclo-oxygénase dans une période relativement courte. Il est donc probable que les doses thérapeutiques d'AAS inhibent moins le système prostacycline vasculaire que le mécanisme de formation de la thromboxane par les plaquettes. Il n'existe de fait aucune donnée clinique démontrant que des doses élevées d'AAS se traduisent par une augmentation du risque de thrombo-embolie. On a plutôt observé tout le contraire et, dans le cadre d'une étude

contrôlée, on n'a noté aucune réduction paradoxale du temps de saignement à une dose quotidienne d'AAS de 3,6 g. Des doses inférieures d'AAS permettent donc l'inhibition sélective de la synthèse de TxA₂ sans inhibition en parallèle de la production de PGI₂.

Des chercheurs se sont penchés sur l'utilisation d'AAS chez des patients avec infarctus du myocarde aigu présumé dans le cadre d'un vaste essai multicentrique faisant participer plus de 17 000 sujets.

Le traitement à l'AAS s'est traduit par une réduction de 23 % du risque de mortalité vasculaire après cinq semaines comparativement au placebo, soit une réduction de 24 morts et de 14 événements non vasculaires par 1 000 patients traités. Sur le plan temporel, les patients qui ont reçu un traitement « précoce » (de 0 à 4 heures) et ceux ayant reçu un traitement « tardif » (de 5 à 24 heures) après le début des symptômes ont enregistré des réductions dans les cotes de décès vasculaire de 25 et de 21 % respectivement après cinq semaines par rapport au placebo. Le traitement « précoce » par AAS a eu comme effet de préserver quatre vies supplémentaires pour 1 000 patients, comparativement au traitement « tardif ».

Le suivi à long terme (jusqu'à 10 ans) des patients de cette étude a établi que l'avantage de survie en lien avec le traitement précoce à l'AAS a persisté à long terme, et que cet avantage prolongé s'additionnait à celui du traitement fibrinolytique.

L'utilisation d'AAS pour la prévention secondaire des événements thrombotiques se justifie si l'on effectue une revue exhaustive des essais cliniques faisant participer des patients déjà atteints d'une forme quelconque de maladie vasculaire (infarctus du myocarde, angine instable, AVC ou accident ischémique transitoire). Globalement, ces études font état d'une réduction de 26 à 28 % à l'égard des critères d'évaluation combinés d'IM, d'AVC ou de morts vasculaires avec traitement par AAS seule à des doses de 75 à 325 mg par jour. Les études ayant comparé directement les doses faibles aux doses plus fortes (de 30 à 1 200 mg/jour) ont révélé que l'incidence des effets indésirables sur le tube digestif était nettement moindre pour les doses inférieures.

Dans le cadre d'une étude portant sur des patients ayant subi un pontage aortocoronarien, ceux ayant reçu de l'AAS à raison de 80 à 650 mg dans les 48 heures après revascularisation ont affiché un risque de mort réduit s'établissant à 1,3 % comparativement à 4,0 % pour ceux n'ayant pas reçu le traitement ($P < 0,001$). On a observé une réduction de l'incidence d'infarctus du myocarde, soit 2,8 % comparativement à 5,4 %, $p < 0,001$. Au total, la réduction des issues fatales et non fatales était plus marquée chez les patients ayant pris de l'AAS, soit 10,6 % comparativement à 18,6 % pour ceux qui n'en avaient pas pris ($P < 0,001$). Les chercheurs du PRIG (Perioperative Ischemia Research Group) ont conclu que l'administration précoce d'AAS après un pontage coronarien était sûre et associée à une réduction des décès et des complications ischémiques impliquant le cœur, le cerveau, les reins et le tube digestif. Aucune relation dose-effet n'a été observée pour les issues fatales ou non fatales pour des doses totales inférieures à 325 mg par jour.

Des discussions récentes ont mis l'accent sur l'efficacité de l'AAS pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde et de l'AVC. Deux essais randomisés ont été réalisés à vaste échelle, dans le but d'évaluer l'utilisation prophylactique de l'AAS chez des médecins de sexe masculin apparemment en bonne santé (22 000 aux États-Unis et 5 000 au Royaume-Uni). Les résultats ont ensuite été publiés. Dans le sommaire des résultats combinés présentés par les chercheurs principaux, les auteurs ont énoncé ce qui suit :

« Pris globalement, ces deux études de prévention primaire ont démontré une réduction notable ($p < 0,0001$) des infarctus du myocarde non mortels d'environ un tiers. »

En même temps, ces deux mêmes études n'ont démontré aucun effet réducteur sur l'ensemble de la mortalité vasculaire et ont même suggéré une légère augmentation du risque d'AVC invalidant non mortel. Il y a controverse sur le caractère applicable de ces observations pour la population en général, puisque la population étudiée était triée sur le volet. De plus, la posologie optimale reste encore à déterminer. Par conséquent, l'utilisation d'AAS en prévention primaire doit rester, selon les chercheurs principaux :

« une question de jugement où le médecin considère le profil de risque cardiovasculaire du patient et soupèse les risques connus de l'acide acétylsalicylique [...] par rapport à son effet réducteur clairement établi dans l'incidence d'un premier infarctus du myocarde ».

Effet de l'ibuprofène sur l'agrégation plaquettaire et les temps de saignement et de coagulation chez des volontaires normaux.

Les données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet de l'AAS à faible dose (de 81 à 325 mg par jour) sur l'agrégation plaquettaire dans un contexte d'administration concomitante. Une étude a montré que si l'on administre une dose unique de 400 mg d'ibuprofène dans les huit heures avant ou 30 minutes après la prise d'AAS à libération immédiate (81 mg), on observe une réduction de l'effet de l'AAS sur la formation de thromboxane ou l'agrégation plaquettaire. Toutefois, les limitations de ces données et les incertitudes quant à l'extrapolation de données *ex vivo* à un contexte clinique ne permettent pas de tirer de conclusions fermes par rapport à l'utilisation régulière d'ibuprofène. Pour ce qui est de l'utilisation occasionnelle du médicament, on considère comme étant improbable tout effet pertinent sur le plan clinique. Dans le cadre d'un essai plus récent – à double insu, randomisé et contrôlé par placebo – mené auprès de sujets sains par Cryer et coll. (2005), on a pu démontrer que l'interaction médicament-médicament était absente lorsque l'AAS à libération immédiate (81 mg) était administrée une heure avant la prise d'ibuprofène (400 mg, trois fois par jour) ou lorsque l'ibuprofène était administré 11 heures avant la prise d'une faible dose d'AAS. Par conséquent, afin de minimiser adéquatement toute interaction potentielle, on recommande de prendre l'AAS à faible dose et à libération immédiate au moins 11 heures après ou une heure avant une dose d'ibuprofène pouvant aller jusqu'à 400 mg. **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Les signes cliniques et pathologiques d'empoisonnement à l'AAS par absorption orale de doses toxiques et létales ont été abondamment décrits pour l'homme, mais beaucoup moins pour les autres espèces.

Boyd a étudié et a examiné en détail la toxicité aiguë de l'AAS chez l'animal. Les signes d'empoisonnement chez les rats suite à l'administration de doses létales découlent à des degrés divers de la présence de gastroentérite, d'hépatite, de néphrite, d'œdème pulmonaire, d'encéphalopathie, de choc et d'effets toxiques mineurs sur d'autres organes et tissus. La mort résulte de convulsions ou d'un choc cardiovasculaire. La principale différence entre les espèces semble être la capacité de l'homme, du chat et du chien à vomir une dose toxique, contrairement à la souris, au rat et au lapin. Autrement, la réaction pathologique aux doses toxiques d'AAS est semblable pour toutes les espèces chez qui l'on a mené de telles études. On rapporte des valeurs DL_{50} par exposition orale aiguë supérieures à 1,0 g/kg chez l'homme, le chat et le chien; 0,92 g/kg chez les rates et 1,48 g/kg chez les rats 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 les souris et les rats. Suite à l'administration d'AAS à des doses de 2 à 20 fois supérieures à la dose maximale tolérée par les souris sur une période allant jusqu'à un an, on a observé un effet délétère dose-dépendant sur le temps moyen de survie, le nombre de petits ayant vu le jour et le nombre de jeunes ayant atteint l'âge de sevrage. Il n'existe aucune preuve d'effets cancérogènes.

La valeur LD_{50} par exposition orale chronique chez les rats albinos mâles a été rapportée à 0,24 g/kg/jour lorsque l'AAS est administrée pendant 100 jours. À de telles doses, l'AAS n'a généré aucune anorexie ni perte de poids vif. Par contre, on a pu observer polydipsie, acidurie, diurèse, somnolence, hyperréflexie, horripilation, hyperventilation et tachycardie. Au cours du deuxième mois, selles molles, épistaxis, sialorrhée, dacryorrhée et mort dans un état de coma hypothermique ont été observées. L'autopsie a révélé un estomac hypertrophié, une congestion rénale, une hépatite légère et une pneumonite. Bien qu'on ait noté des effets tératogènes chez les animaux à des doses quasi létales, il n'existe aucune preuve que l'AAS soit tératogène chez l'homme.

RÉFÉRENCES

1. Abbatiello ER KM, Weisbroth S. The effect of prostaglandins and prostaglandin inhibitors on spermatogenesis. *International Journal of Fertility*. 1975;20(3): 177-82.
2. Abbott F, Kassam J, Orr J, and K. Farrell. The effects of Aspirin on valproic acid metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986;40:94-100.
3. Ali NAJ, Al-Naama LM, Khalid LO. Haemolytic potential of three chemotherapeutic agents and aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *East Mediterr Health J.* 1999 May;5(3):457-64.
4. Altman R, Boullon F, Rouvier J, Raca R, de la Fuente, Favalaro R. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 127-9.
5. Amrein PC, Ellman L, Harris WH. Aspirin prolongation of bleeding time and perioperative blood loss. *JAMA* 1981; 245: 1825-8.
6. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents: the salicylates. In: Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, Hardman JG, Limbird LE, Gilman (eds), McGraw-Hill, USA, 1996.
7. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308:81-106.
8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 158-68.
9. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308: 235-46.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296: 320-31.
11. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab.* 2012 May 1;13(4):474-90.
12. Anzellotti P et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum.* 2011;63:850-859.
13. Asok Kumar R CN. Effects of acetylsalicylic acid on reproductive organs of adolescent male rats. *Endocrinologia Experimentalis.* 1988;22(3):187-95.

14. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. A randomized controlled trial of Aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980; 243: 661-9.
15. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: The Aspirin myocardial infarction study: final results. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V79-V84.
16. Bailey JM. Prostacyclins, thromboxane and cardiovascular disease. *Tr Biochem Sci* 1979; 4: 68-71.
17. Baxster, K. *Stockley's Drug Interactions*, 9 Edition. Royal Pharmaceutical Society, 2010; 1123, 1135-1136.
18. Boston Collaborative Drug Surveillance Group. Regular Aspirin intake and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 1: 440-3.
19. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibault N, et al. "AICLA" controlled trial of Aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14:5-14.
20. Boyd EM. Analgesic abuse. Maximal tolerated daily doses of acetylsalicylic acid. *Can Med Assoc J* 1968; 99: 790-8.
21. Boyd EM. The acute oral toxicity of acetylsalicylic acid. *Toxic Appl Pharmac* 1959; 1:229-39.
22. Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. The GermanAustrian trial. A comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V63-V72.
23. Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. Secondary prevention of myocardial infarction: Comparison of treatment with acetylsalicylic acid, phenprocoumon or placebo. A multicentre 2 year prospective study. *Int Congr Ser* 1979; 470: 263-8.
24. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313: 1369-75.
25. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of Aspirin and sulfinpyrazon in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299: 53-9.
26. Capone M et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (8): 1295-30.
27. Casey RG, Tan M, Ryan J, Gillen P. Nonsteroidal anti-inflammatory induced small bowel obstruction. *Irish journal of medical science*. 2002;171(2):118.

28. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of Aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1809-17.
29. Cenedella RJ CW. Effect of aspirin upon male mouse fertility. *Prostaglandins*. 1973;4(2):285-90.
30. Chen WC, Lin KH, Huang YT, Tsai TJ, Sun WC, Chuah SK, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(12):1542-50.
31. Chernoleskiy A, Lanzon-Miller S, Hill F, Al-Mishlab T, Thway Y. Subacute small bowel obstruction due to diaphragm disease. *Clinical medicine*. 2010;10(3):296-8.
32. Christopher J. Needs and Peter M. Brooks. *Clinical Pharmacokinetics of the Salicylates*. *Clinical Pharmacokinetics* 1985 10: 164-177.
33. Clark DA BD, Chaouat G. Effect of prostaglandin synthesis inhibitors on spontaneous and endotoxin-induced abortion in mice. *Journal of Reproductive Immunology*. 1993;24(1):29-44.
34. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory use. *N Engl J Med*. 1984 Mar 1;310(9):563-72.
35. Clopath P. The effect of acetylsalicylic acid (ASA) on the development of atherosclerotic lesions in miniature swine. *Br J Exp Path* 1980; 61: 440-3.
36. Conte D NM, Fillo S, De Giorgio G, Isidori A, Romanelli F. Aspirin inhibition of naloxone-induced luteinizing hormone secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81(5):1772-5.
37. Conte D RF, Fillo S, Guidetti L, Isidori A, Franceschi F, et al. Aspirin inhibits androgen response to chorionic gonadotropin in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 1999;277(6):1032-7.
38. Coronary Drug Project Research Group. Aspirin in coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976; 29: 625-42.
39. Coronary Drug Project Research Group. Aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V59-V62.
40. Cortina G, Wren S, Armstrong B, Lewin K, Fajardo L. Clinical and pathologic overlap in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related small bowel diaphragm disease and the neuromuscular and vascular hamartoma of the small bowel. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(11):1414-7.

41. Craven LL. Acetylsalicylic acid, Possible preventive coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950; 4: 95-9.
42. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J* 1956; 78: 213-5.
43. Cryer B, Berlin RG, Cooper SA, et al. Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2005;27(2):185-91.
44. Czaplicki S, Gietka J, Suzek K. The frequency of coronary heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis patients. *Cor Vasa* 1978; 20: 249-54.
45. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjoer L, Nøgaard B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2003 Jan 13;163(1):59-64.
46. Danese CA, Voletti CD, Weiss HJ. Protection by Aspirin against experimentally induced arterial thrombosis in dogs. *Thrombos Diathes Haemorrh* 1971; 25: 288-96.
47. Danial AK, Al-Mouakeh A, Danial YK, Nawlo AA, Khalil A, Al-Haj A. A rare cause of small bowel diaphragm disease presenting with palpated abdominal mass. *Journal of surgical case reports.* 2019;2019(8):rjz230.
48. Dargan PI, Wallace CI, and Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (Aspirin) overdose. *Emer Med J* 2002;19:206-209.
49. De Caterina R, Giannessi D, Boem A, Bernini W, Battaglia D, Michelassi C, Dell'Amico F, L'Abbate A, Patrignani P, Patrono C. Equal antiplatelet effects of Aspirin 50 or 324 mg/day in patients after acute myocardial infarction. *Thromb Haemostas* 1985; 54: 528-32.
50. De Gaetano G. Primary prevention of vascular disease by ASPIRIN. *Lancet* 1988; 1:1093-1094.
51. De Petris G, López J. Histopathology of diaphragm disease of the small intestine: a study of 10 cases from a single institution. *Am J Clin Pathol.* 2008;Oct;130(4):518-25.
52. Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, Rancan E, Squizzato A, Middeldorp S, et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2012;10(10):2075-85.
53. De Swiet M, Fryers G. Review: the use of aspirin in pregnancy. *J Obstet Gynecol.* 1990;10:467-482.

54. Didolkar AK GA, Joshi UM, Sheth AR, Roychowdhury D. Effects of aspirin on blood plasma levels of testosterone, LH and FSH in maturing male rats. *International Journal of Andrology*. 1980;3(3):312-8.
55. Di Luigi L, Rossi C, Sgro P, Fierro V, Romanelli F, Baldari C, et al. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs influence the steroid hormone milieu in male athletes? *International journal of sports medicine*. 2007;28(10):809-14.
56. Dunn MJ, Scharschmidt L, Zambraski E. Mechanisms of nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Toxicol Suppl*. 1984;7:328-37.
57. Dunn MJ, Zambraski EJ. Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int*. 1980 Nov;18(5):609-622
58. Editorial. Aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1980; 1: 1172-3.
59. Editorial. Trials of drugs for prevention of 'secondary' MIs indecisive. *Hosp Prac (April)* 1980: 53-4.
60. Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. *Palliative medicine*. 1994;8(4):313-9.
61. Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1979; 2: 1313-5.
62. Ekaluo UB IE, Udokpoh AE. Sperm head abnormality and mutagenic effects of aspirin, paracetamol and caffeine containing analgesics in rats. *Internet Journal of Toxicology*. 2010;7(1).
63. Emami NH, Lafout FM, Mohammadghasemi F. Administration of melatonin protects against acetylsalicylic acid-induced impairment of male reproductive function in mice. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2018;21(2):124-9.
64. Evans M, Fored CM, Bellocco R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, Nyrén O, Elinder CG. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jun;24(6):1908-18.
65. Farah AE, Rosenberg F. Potential therapeutic application of Aspirin and other cyclo-oxygenase inhibitors. *Br J Clin Pharmac* 1980; 10: 261S-78S.
66. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. Controlled trial of Aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977; 8: 301-16.
67. Fitzgerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ 2nd, Lawson JA and Brash AR. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of Aspirin in man. *Clin Invest* 1983; 71: 676-88.

68. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Chapter 29, 1980, 682-692.
69. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyrén O. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1801-8.
70. Frattarelli JL, McWilliams GDE, Hill MJ, Miller KA, Scott RT, Jr. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertility and sterility*. 2008;89(5):1113-7.
71. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123(10):1108-15.
72. Gargot D, Chaussade S, d'Alteroche L, Desbazeille F, Grandjouan S, Louvel A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic strictures: two cases and literature review. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(11):2035-8.
73. Genton E. A perspective on platelet - suppressant drug treatment in coronary artery and cerebrovascular disease. *Circulation* 1980; 62: V111-V121.
74. Glader BE. Evaluation of the hemolytic role of aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*. 1976 Dec;89(6):1027-8.
75. Green LH, Seropian E, Handin RI. Platelet activation during exercise-induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1980; 302: 193-7.
76. Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, Haapsamo M, Dirckx K, Schoot BC, et al. Is aspirin effective in women undergoing in vitro fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Human reproduction update*. 2011;17(4):501-9.
77. Grosser N, Abate A, Oberle S, Vreman HJ, Dennery PA, Becker JC, Pohle T, Seidma nDS, Schröder H. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of Aspirin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Sep 5;308(4):956-60.
78. Grosser N, Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Aug 1;23(8):1345-51. Epub 2003 Jun 26.
79. Guslandi M. Gastric toxicity of antiplatelet therapy with low-dose Aspirin. *Drugs* 1997;53: 1-5.

80. Haddad LM et al. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose 3rd ed. Chap 50, Salicylate Toxicity. W.B. Saunders Company ©1998, p. 675-687.
81. Haft JI. Platelets and coronary artery disease. Prim Card 1979; June: 97-104.
82. Halter F, Gut A, Ruchti C. Intestinal pathology from NSAIDs. Inflammopharmacology. 1996;4, 43–60
83. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, and Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose Aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
84. Harker LA, Slichter SJ. Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 1970; 283: 1302-5.
85. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, Baum S, De Sanctis RW. Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. N Engl J Med 1977; 297: 1246-9.
86. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, Baum S, De Sanctis RW. Comparison of warfarin, low molecular-weight dextran, Aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. J Bone Joint Surg 1974; 56: 1552-62.
87. Harrison MJG, Marshall J, Meadows JC, Russell RWR. Effect of Aspirin in Amaurosis Fugax. Lancet 1971; 2: 743-4.
88. Hayashi Y, Yamamoto H, Taguchi H, Sunada K, Miyata T, Yano T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. Journal of gastroenterology. 2009;44 Suppl 19:57-63.
89. Hennekens CH, Peto R, Hutchison GB, Doll R. An overview of the British and American Aspirin studies. N Engl J Med 1988; 318: 923-4.
90. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness and side effects. Chest 1992; 102: 327S-36S.
91. Hoffman W, Forster W. Two year Cottbus reinfarction study with 30 mg ASA per day. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acid 1991; 44: 159-69.

92. Hoffman W, Nitschke M, Muche J, Kampe W, Handreg W, Forster W. Reevaluation of the Cottbus reinfarction study with 30 mg Aspirin per day 4 years after the end of the study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1991; 42: 137-9.
93. Hogben AMC, Tocco DJ, Brodie BB, Schanker LS. On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J Pharm Ther* 1959; 125: 275-82.
94. Hollifield, JW. Failure of Aspirin to Antagonize the Antihypertensive Effect of Spironolactone in Low-Renin Hypertension. *Southern Medical Journal* 1976; 69(8):1034-1036.
95. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM for the Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. A comparison between heparin and low-dose Aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1433-7.
96. Hsieh YY TH, Chang CC, Lo HY, Chen CL. Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: A prospective, randomized study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2000;17(3):174-7.
97. Hume M, Bierbaum B, Kurlakose TX, Surprenant J. Prevention of post-operative thrombosis by ASPIRIN. *Amer J Surg* 1977; 133: 420-2.
98. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral Aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988 Aug 13;2(8607):349-60.
99. Jakubowski JA, Stampfer MJ, Vaillancourt R, Deykin D. Cumulative antiplatelet effect of low-dose enteric coated ASPIRIN. *Br J Haematol* 1985; 60: 635-42.
100. James MJ, Walsh JA. Effects of aspirin and alcohol on platelet thromboxane synthesis and vascular prostacyclin synthesis. *Thromb Res*. 1985 Sep 1;39(5):587-93.
101. Jennings JJ, Harris WH, Sarmiento A. A clinical evaluation of Aspirin prophylaxis of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 926-8.
102. Jonnalagadda S, Prakash C. Intestinal strictures can impede wireless capsule enteroscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003;57(3):418-20.
103. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R, for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group: Double-blind trial of Aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
104. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, Shapiro S. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*. 1999 Nov;94(11):3189-3196.

105. Kelly ME, McMahon LE, Jaroszewski DE, Yousfi MM, De Petris G, Swain JM. Small-bowel diaphragm disease: seven surgical cases. *Archives of surgery*. 2005;140(12):1162-6.
106. Koomanan N, Ko Y, Yong W, Ng R, Wong Y, Lim S, et al. Clinical Impact of Drug–Drug Interaction Between Aspirin and Prednisolone at a Cancer Center. *Clinical Therapeutics*. 2012;Volume 34(Issue 12).
107. Kumpuris AG, Luchi RJ, Waddell CC, Miller RR. Production of circulating platelet aggregates by exercise in coronary patients. *Circulation* 1980; 61: 62-5.
108. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Rexrode KM, Buring JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Gaziano JM. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2003 Aug;42(2):234-44.
109. Lang J, Price AB, Levi AJ, Burke M, Gumpel JM, Bjarnason I. Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of clinical pathology*. 1988;41(5):516-26.
110. Levi S, de Lacey G, Price AB, Gumpel MJ, Levi AJ, Bjarnason I. "Diaphragm-like" strictures of the small bowel in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The British journal of radiology*. 1990;63(747):186-9.
111. Levin A, Stevens L, McCullough PA. Cardiovascular disease and the kidney: tracking a killer in chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2002 Apr;111(4):53-60.
112. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial*. 2003 Mar-Apr;16(2):101-5.
113. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, et al. Protective effects of Aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
114. Lipton RB, Goldstein J, Baggish JS, Yataco AR, Sorrentino JV, Quiring JN. Aspirin is efficacious for the treatment of acute migraine. *Headache*. 2005 Apr;45(4):283-92.
115. Lindblad B, et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24:1125-8.
116. Luo PJ, Lin XH, Lin CC, Luo JC, Hu HY, Ting PH, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2019;118(5):939-44.

117. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of Aspirin. *Lancet*. 2003 Feb 15;361 (9357):573-4.
118. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *Journal of gastroenterology*. 2009;44 Suppl 19:64-71.
119. Malseed R, Malseed Z. Aspirin: a pharmacologic profile. *Amer J Pharm* 1978; July Aug:150: 99-106.
120. Mangano DT.. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002 Oct 24;347(17):1309-17.
121. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, de Ridder M, Romio S, Schuemie MJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*. 2014;147(4):784-92 e9; quiz e13-4.
122. McCann RL, Hagen P, Fuchs JCA. Aspirin and dipyridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Ann Surg* 1980; 191: 238-43.
123. McInerney KA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wise LA. Preconception use of pain-relievers and time-to-pregnancy: a prospective cohort study. *Human reproduction*. 2017;32(1):103-11.
124. McKenna R, Bachmann F, Kaushal SP, Galante JO. Thromboembolic disease in patients undergoing total knee replacement. *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 928-32.
125. Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose Aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
126. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:365-71.
127. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet function studies in coronary heart disease. IV. Effect of Aspirin. *Atherosclerosis* 1978; 31: 169-75.
128. Mehta J, Mehta P, Pepine CJ, Contic CR. Platelet aggregation studies in coronary heart disease. VII. Effect of Aspirin and tachycardia stress on aortic and coronary venous blood. *Am J Cardiol* 1980; 45: 945-51.
129. Mehta P, Mehta J. Platelet function studies in coronary heart disease. V. Evidence for enhanced platelet microthrombus formation activity in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979; 43: 757-60.

130. Mirande MD, Mirande RA. Management of a postbulbar duodenal ulcer and stricture causing gastric outlet obstruction: A case report. *Annals of medicine and surgery*. 2018;29:10-3.
131. Monahan DW, Starnes EC, Parker AL. Colonic strictures in a patient on long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastrointestinal endoscopy*. 1992;38(3):385-8.
132. Montgomery PR, Berger LG, Mitenko PA, Sitar DS. Salicylate metabolism: effects of age and sex in adults. *Clin Pharmacol Ther*. 1986 May;39(5):571-6.
133. Morley J. Mechanism of action of Aspirin in inflammation. *Proc Roy Soc Med* 1977;70:32-6.
134. Moschos CB, Haider B, De La Cruz C, Lyons MM, Regan TJ. Antiarrhythmic effects of ASPIRIN during non_thrombotic coronary occlusion. *Circulation* 1978; 57:681-4.
135. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, et al. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Human reproduction*. 2016;31(3):657-65.
136. Mundall J, Quintero P, Von Kaulla KN, Harmon R, Austin J. Transient monocular blindness and increased platelet aggregability treated with ASA. *Neurology* 1972; 22:280-5.
137. Munipalle PC, Garud T, Light D. Diaphragmatic disease of the colon: systematic review. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(9):1063-9.
138. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunga AK, Mullin MA, Hall SD, Brater DC. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci*. 1995 Nov;310(5):188-97.
139. Murray MD, Brater DC. Effects of NSAIDS on the kidney. *Prog Drug Res*. 1997;49:155-71.
140. *Med. Res. Opin*. 2010; 26 (6): 1497-1504
141. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2016;7(2):27-31.
142. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, Kim K, Sjaarda L, Hill M, et al. Metabolic Syndrome and the Effectiveness of Low-dose Aspirin on Reproductive Outcomes. *Epidemiology*. 2019;30(4):573-81.

143. Noor MT, Dixit P, Kochhar R, Nagi B, Dutta U, Singh K, et al. NSAIDs-Related Pyloroduodenal Obstruction and Its Endoscopic Management. *Diagnostic and therapeutic endoscopy*. 2011;2011:967957.
144. Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, Brune K. Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2. *Curr*.
145. Orme M. Aspirin all round? *Br Med J* 1988; 296: 307-8.
146. Orr J, Abbott F, Farrell K, Ferguson S, Sheppard I, and W Godolphin, Interaction between valproic acid and Aspirin in epileptic children: Serum protein binding and metabolic effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982;31:642-649.
147. Oyedeji KO BA, Adigun AK. Effect of aspirin on reproductive functions in male Albino rats. *Research Journal of Pharmacology*. 2013;7(2):16-20.
148. Packham MA, Mustard JF. Pharmacology of platelet affecting drugs. *Circulation* 1980;62: V26-V41.
149. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose Aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69:1366-72.
150. Patrono C, 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.
151. Penner RM, Williams CN. Resolution of multiple severe nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic strictures with prednisone therapy: a case report and review of the literature. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2003;17(8):497-500.
152. Persantine-ASPIRIN Reinfarction Study (PARIS) Research Group: The Persantine Aspirin reinfarction study. *Circulation* 1980; 62 (Suppl V): V85-V88.
153. Pick R, Chediak J, Glick G. ASPIRIN inhibits development of coronary atherosclerosis in cynomolgus monkeys (*Macaca Fascicularis*) fed on atherogenic diet. *J Clin Invest* 1970; 63: 158-62.
154. Pugliese F, 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.
155. Rao GH, Johnson GG, Reddy KR, White JG. Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. *Arteriosclerosis*. 1983;3:383-388.

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

170. Scott JE PT. A quantitative study of the effects of acetylsalicylic acid on spermatogenesis and organs of the rat. *International Journal of Fertility*. 1978;23(4):282-7.
171. Shahidi NT, Westring DW. Acetylsalicylic acid-induced hemolysis and its mechanism. *J Clin Invest*. 1970 Jul;49(7):1334-40.
172. Shalev O. Long-term, low-dose aspirin is safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *DICP*. 1991 Oct;25(10):1074-75.
173. Shirlow R HM, Volovsky M, MacLachlan V, Vollenhoven B. The effects of adjuvant therapies on embryo transfer success. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2017;18(4):368-78.
174. jaarda LA, Radin RG, Silver RM, Mitchell E, Mumford SL, Wilcox B, et al. Preconception Low-Dose Aspirin Restores Diminished Pregnancy and Live Birth Rates in Women With Low-Grade Inflammation: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(5):1495-504.
175. Slessor AA, Wharton R, Smith GV, Buchanan GN. Systematic review of small bowel diaphragm disease requiring surgery. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012;14(7):804-13.
176. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet*. 1976 Jun 26;1(7974):1373-5.
177. Smith MJH. Plasma-salicylate concentrations after small doses of acetylsalicylic acid. *J Pharm Pharmacol* 1951; 3: 409-14.
178. Soreff J, Johnson H, Diener L, Göransson L. Acetylsalicylic acid in a trial to diminish thromboembolic complications after elective hip surgery. *Acta Orthop Scand* 1975; 46: 246-55.
179. Spirnak JP, Monahan DW. Colonic diaphragms associated with long-term use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;160(5):1148-9.
180. Spiro HM, Milles SS. Clinical and physiologic implications of the steroid-induced peptic ulcer. *The New England journal of medicine*. 1960;263:286-94.
181. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the Aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989 Jul 20;321(3):129-35.
182. Stockman III JA, Lubin B, Oski FA. Aspirin-induced hemolysis: the role of concomitant oxidant (H₂O₂) challenge. *Pediatr Res*. 1978 Sept;12(9):927-31.

183. Stutz G ZJ, Santillán ME, Vincenti L, De Cuneo MF, Ruiz RD. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. *Archives of Environmental Health*. 2004;59(11):548-52.
184. Tamura I, Fujita T, Tsumura H, Morita Y, Yoshida M, Toyonaga T, et al. Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease. *Internal medicine*. 2010;49(23):2537-45.
185. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smiths CJP, Whitaker HJ, Farrington CP, Card TR, West J. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Aug 1;22(3):175-81.
186. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of ASPIRIN (30 mg vs.283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-6.
187. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) Aspirin trial: interim results. *Br Med J* 1988; 296: 316-20.
188. USFDA-CDER. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers 2005.
189. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for Aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-5.
190. Verheugt FWA, van der Loarse A, Funke-Kupper AJ, Sterkman LGW, Galema TW, Roos JP. Effects of early intervention with low-dose Aspirin (100 mg) on infarct size, reinfarction and mortality in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 267-70.
191. Wallentin LC and The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1587-93.
192. Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S. The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest* 1968; 47: 2169-80.
193. Weiss HJ. Antiplatelet therapy (second of two parts). *N Engl J Med* 1978; 298: 1403-6.
194. Weitz JI. Blood Coagulations and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Lawrence L Brunton.12th ed. McGraw Hill. New York. 2011.

195. Wessinger S, Kaplan M, Choi L, Williams M, Lau C, Sharp L, Crowell MD, Keshavarzian A, Jones MP. Increased use of selective serotonic reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal hemorrhage: a multicenter retrospective analysis. *Alimet Pharmacol Ther.* 2006 Apr 1;23(7):934-44.
196. Wright HN. Chronic toxicity studies of analgesic and anti-pyretic drugs and congeners. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 11: 280-92.
197. Young VP, Giles AR, Pater J, Corbett WE. Sex differences in bleeding time and blood loss in normal subjects following Aspirin ingestion. *Thromb Research* 1980; 20: 705-9.
198. Zambraski EJ, Dunn MJ. Renal effects of aspirin 1992 Edited by Vane JR and Botting RM in: *Aspirin and other salicylates*. London-New York-Tokyo-Melbourne-Madras: Chapman & Hall Medical; 510-530.
199. Zuik M, Mandel MA. Methotrexate-salicylate interaction: a clinical and experimental study. *Surg Forum.* 1976;26:567-9.
200. Bayer Inc., Product Monograph. ASPIRIN® Regular Strength, ASPIRIN® Extra Strength, ASPIRIN® 81 mg, ASPIRIN® 81 mg Quick Chews®. Date of Revision: May 19, 2021.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR FOURNIS PAR DES
PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

RIVASA 81 MG EC

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

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **RIVASA 81 MG EC** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **RIVASA 81 MG EC**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Voir aussi la notice dans l'emballage pour des renseignements supplémentaires.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Dans certaines situations, **RIVASA 81 MG EC** peut contribuer à vous sauver la vie :

- en aidant à prévenir une première crise cardiaque si vous présentez un risque accru à cet égard, ou
- en aidant à prévenir une deuxième crise cardiaque ou un deuxième accident vasculaire cérébral (AVC) si vous avez déjà subi un tel événement.

RIVASA 81 MG EC peut contribuer à vous sauver la vie si vous pensez être victime d'une crise cardiaque.

**PRÉVENTION D'UNE PREMIÈRE CRISE
CARDIAQUE NON MORTELLE (TRAITEMENT
QUOTIDIEN) :**

Votre médecin peut recommander la prise de **RIVASA 81 MG EC** pour aider à réduire le risque d'une première crise cardiaque non mortelle si vous êtes à risque. Par contre, il n'existe aucune preuve que ce produit réduise le risque d'une première crise cardiaque mortelle, d'un premier AVC (mortel ou non) ou d'un décès en lien avec un problème cardiovasculaire quelconque. Votre médecin soupèsera les avantages possibles du produit en tenant compte des risques potentiels de saignements gastriques et d'AVC. Parmi les facteurs augmentant le risque cardiovasculaire, on note l'hypertension artérielle, un taux élevé de cholestérol, le diabète, des antécédents familiaux de maladie du cœur, un âge avancé, un excès de poids et le tabagisme. Vous devez observer rigoureusement les directives de votre médecin. Veuillez l'en informer si vous avez l'intention de cesser la prise de ce médicament.

USAGE PENDANT UNE CRISE CARDIAQUE

Si vous croyez être victime d'une crise cardiaque, appelez le 911 immédiatement et croquez ou écrasez et avalez deux comprimés de **RIVASA 81 MG EC**. Il est important de croquer ou d'écraser le produit pour s'assurer que le

médicament agit rapidement. Vous devez ensuite vous rendre directement à l'hôpital pour recevoir des soins. Informez les services de secours d'urgence ou l'hôpital que vous avez pris **RIVASA 81 MG EC**. La prise de **RIVASA 81 MG EC** dès les premiers signes ou symptômes peut réduire votre risque de mourir d'une crise cardiaque. Les signes et symptômes d'une crise cardiaque comprennent :

- une sensation désagréable d'oppression, de lourdeur, de serrement ou une douleur au milieu de la poitrine, qui dure pendant plusieurs minutes, ou qui disparaît rapidement pour revenir ensuite,
- une douleur qui irradie vers les épaules, le cou ou les bras,
- un malaise dans la poitrine accompagné d'une sensation d'étourdissement, d'évanouissement, de transpiration abondante, de nausée ou de souffle court.

Une douleur dans la poitrine est le symptôme le plus répandu chez les deux sexes, cependant les femmes peuvent aussi ressentir d'autres symptômes tels qu'une fatigue inhabituelle aggravée par l'activité physique, de la difficulté à respirer, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements que les antiacides ne peuvent soulager, un serrement et une douleur dans la poitrine qui peut irradier vers le cou, les mâchoires ou les épaules et une sensation générale de faiblesse, de pâleur et une transpiration abondante.

Le médecin de l'hôpital recommandera le traitement approprié.

**PRÉVENTION D'UNE DEUXIÈME CRISE
CARDIAQUE OU D'UN DEUXIÈME AVC
(TRAITEMENT QUOTIDIEN) :**

Votre médecin peut recommander la prise quotidienne de **RIVASA 81 MG EC** pour aider à prévenir une deuxième crise cardiaque ou un deuxième AVC. Après avoir subi une première crise cardiaque ou un AVC, votre risque d'un deuxième événement semblable peut augmenter. Vous pouvez également être plus à risque de développer une maladie cardiaque ou un AVC si vous avez un excès de poids, si vous fumez, si vous menez une vie sédentaire, si vous avez de l'hypertension, si vous êtes stressé ou si vous avez un taux élevé de cholestérol.

En observant les directives de votre médecin quant à l'utilisation de **RIVASA 81 MG EC** et en modifiant votre alimentation, votre niveau d'activité physique et votre mode de vie comme il vous le conseille, vous maximiserez vos chances d'éviter une deuxième crise cardiaque ou un deuxième AVC. Il faut toujours contacter votre médecin en cas de difficulté, quelle qu'elle soit.

Les effets de ce médicament :

RIVASA 81 MG EC appartient à un groupe de médicaments appelés antiplaquettaires. Les plaquettes sont de minuscules composantes du sang, plus petites que les globules rouges ou

blancs, qui s'agglomèrent lorsque le sang coagule. En empêchant cette agglomération, les antiplaquettaires réduisent les chances de formation de caillots (un processus appelé thrombose).

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

NE PAS UTILISER si vous :

- êtes allergique à l'AAS, aux salicylates, aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)/antalgiques/antipyrétiques ou à tout autre ingrédient de la préparation,
- souffrez d'un ulcère d'estomac, avez des antécédents d'ulcères ou êtes sujet aux saignements,
- souffrez d'une maladie active ou grave du foie ou des reins ou d'une insuffisance cardiaque congestive,
- avez des antécédents d'asthme provoqué par les salicylates ou d'autres AINS,
- prenez du méthotrexate à raison de 15 mg/semaine ou plus,
- en êtes au dernier trimestre de votre grossesse car cela pourrait causer du tort au fœtus ou entraîner des complications au cours de l'accouchement.

L'ingrédient médicinal est :

Acide acétylsalicylique (AAS)

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Amidon de maïs, bicarbonate de sodium, bleu n° 1 (AD&C), cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, eau purifiée, hypromellose, lauryl sulfate de sodium, silice colloïdale, talc, triacétine.

Les formes posologiques sont :

RIVASA 81 MG EC est offert sous forme de comprimés à enrobage entérique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Votre médecin vous aura posé de nombreuses questions à propos de votre santé, de votre mode de vie et des médicaments que vous prenez avant de recommander RIVASA 81 MG EC. Il est très important de partager toute cette information avec votre médecin. Si vous avez oublié de mentionner l'un des renseignements suivants, appelez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament (ou tout autre médicament) :

- asthme, hypertension artérielle, maladie cardiaque, goutte ou toute autre condition sérieuse,
- vous êtes âgé de 60 ans ou plus,
- troubles de l'estomac tels que les brûlures d'estomac
- **AVERTISSEMENT CONCERNANT LES SAIGNEMENTS GASTRIQUES :** contient un AINS pouvant causer une hémorragie gastrique grave

- insuffisance rénale ou hépatique, problèmes de circulation cardiovasculaire (maladie vasculaire rénale, insuffisance cardiaque congestive, déplétion du volume des liquides, chirurgie lourde, sepsie ou événements hémorragiques importants),
- antécédents de problèmes de coagulation sanguine,
- anémie grave,
- déficience grave en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase),
- vous essayez de concevoir, êtes enceinte ou allaitez,
- chirurgie imminente, dans les cinq à sept jours.

● **MISE EN GARDE :** Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à la santé d'un enfant. **GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. NE PAS ADMINISTRER** aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans qui présentent des symptômes de varicelle, de grippe ou de rhume sans d'abord consulter un médecin à propos du syndrome de Reye, une maladie rare mais grave, associée à la prise d'AAS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin si vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, y compris les anticoagulants, l'acétaminophène, les anticonvulsivants, les médicaments contre le diabète, l'arthrite ou la goutte, la digoxine, les corticostéroïdes, le méthotrexate, les inhibiteurs sélectifs de la reprise de la sérotonine (antidépresseurs), les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (antihypertenseurs) ou si vous consommez 3 boissons alcoolisées par jour ou plus. Les AINS (p. ex. ibuprofène ou naproxène) peuvent interférer avec les effets préventifs cardioprotecteurs de RIVASA 81 MG EC à faible dose quotidienne. Les patients devraient consulter leur professionnel de la santé s'ils prennent une thérapie préventive de RIVASA 81 MG EC entérosoluble à faible dose quotidienne ainsi que des AINS contre la douleur.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

POSOLOGIE (Adultes de 18 ans ou plus): Pendant une crise cardiaque : Appelez le 911, puis croquez ou écrasez 2 comprimés de RIVASA 81 MG EC.

Pour la prévention d'une première crise cardiaque ou pour la prévention d'une deuxième crise cardiaque ou d'un deuxième AVC : Prenez 1 à 4 comprimés par jour, selon les directives de votre médecin. Il faut prendre ce médicament à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à vous rappeler de le prendre. Pour un maximum d'efficacité, il est très important de prendre RIVASA 81 MG EC *chaque jour* selon les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la quantité de comprimés recommandée. Il se peut que votre médecin vous conseille de prendre RIVASA 81 MG EC avec d'autres médicaments; il peut aussi vous suggérer de consommer

certains aliments, de faire de l'exercice ou de prendre d'autres mesures pour vous garder en santé.

Dans le cadre d'un traitement quotidien, il faut avaler en entier les comprimés pour réaliser les pleins effets du médicament. Les comprimés ont un enrobage spécial, dit *enrobage entérique*, qui leur permet de passer par l'estomac sans se dissoudre et d'atteindre l'intestin. En se dissolvant dans l'intestin au lieu de l'estomac, le risque de malaises gastriques est réduit. Pour maintenir cet effet protecteur, il ne faut donc pas écraser ni casser les comprimés.

Puis-je continuer à prendre RIVASA 81 MG EC pour soulager les maux de tête, la fièvre ou les douleurs arthritiques?

RIVASA 81 MG EC est conçu spécialement pour réduire le risque de mort pendant une crise cardiaque, pour prévenir une première crise cardiaque chez ceux qui sont plus à risque et pour aider à prévenir une deuxième crise cardiaque ou un deuxième AVC. Le médicament contient une dose plus faible que celle dont vous auriez besoin pour soulager un mal de tête ou d'autres douleurs. Il n'agit donc pas comme d'autres analgésiques tels que l'acétaminophène et les AINS (par ex. l'ibuprofène ou le naproxène). Consultez votre médecin ou votre pharmacien à propos d'autres produits à base d'AAS sur le marché (ou d'autres analgésiques comme l'acétaminophène ou l'ibuprofène, le naproxène ou les salicylates) et informez-vous sur la posologie recommandée pour un mal de tête, une fièvre ou des douleurs arthritiques. Consultez toujours votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre d'autres médicaments.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un médecin, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous vous en souvenez, mais ne prenez pas une dose *additionnelle* pour compenser un oubli – à moins de directives de votre médecin à cet effet.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, RIVASA 81 MG EC peut à l'occasion produire des effets secondaires indésirables. Vous devez appeler votre médecin si l'une des réactions suivantes se manifeste : nausée, vomissements, irritation gastrique ou en présence de douleur, ou encore si vous remarquez davantage d'ecchymoses qu'avant la prise quotidienne de RIVASA 81 MG EC. La consommation régulière d'alcool pendant que vous suivez un traitement quotidien à base de RIVASA 81 MG EC peut augmenter votre risque de développer des saignements gastro-intestinaux. Cette liste d'effets secondaires

n'est pas complète. Pour toute réaction inexpliquée lors de la prise de RIVASA 81 MG EC, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Cessez la prise du médicament et appelez votre médecin en cas de manifestation allergique (éruption cutanée, urticaire, gonflement des yeux, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, respiration sifflante ou difficultés respiratoires); si vous éprouvez des saignements gastriques (faiblesse, vomissements sanglants ou ayant l'apparence de moût de café, présence de sang bien rouge dans les selles, selles noires ou goudronneuses, douleur à l'estomac qui ne s'améliore pas); si vous perdez l'ouïe, souffrez de tintement ou de bourdonnements dans les oreilles ou si vous saignez.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants. Conservez à température ambiante, entre 15 et 30°C.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- 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 courriel, 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

Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements concernant RIVASA 81 MG EC :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé; cette monographie est disponible sur le site de Santé Canada et contient les renseignements destinés au patient; contactez le fabricant du produit à l'adresse suivante : www.labriva.com, ou composez le 1-800-363-7988.

Ce dépliant a été rédigé par :

Laboratoire Riva Inc.

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

www.labriva.com

Dernière révision : 4 août 2022

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

RIVASA 81 MG EC

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

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RIVASA 81 MG EC et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RIVASA 81 MG EC. 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 :

- RIVASA 81 MG EC est destiné à un traitement préventif à long terme sous la supervision d'un médecin.
- RIVASA 81 MG EC peut contribuer à vous sauver la vie si vous pensez être victime d'une crise cardiaque.

Les effets de ce médicament :

RIVASA 81 MG EC est destiné à un traitement préventif à long terme sous la supervision d'un médecin.

USAGE PENDANT UNE CRISE CARDIAQUE

Si vous croyez être victime d'une crise cardiaque, appelez le 911 immédiatement et croquez ou écrasez et avalez deux comprimés de RIVASA 81 MG EC. Il est important de croquer ou d'écraser le produit pour s'assurer que le médicament agit rapidement. Vous devez ensuite vous rendre directement à l'hôpital pour recevoir des soins. Informez les services de secours d'urgence ou l'hôpital que vous avez pris RIVASA 81 MG EC. La prise de RIVASA 81 MG EC dès les premiers signes ou symptômes peut réduire votre risque de mourir d'une crise cardiaque.

Les signes et symptômes d'une crise cardiaque comprennent :

- une sensation désagréable d'oppression, de lourdeur, de serrement ou une douleur au milieu de la poitrine, qui dure pendant plusieurs minutes, ou qui disparaît rapidement pour revenir ensuite,
- une douleur qui irradie vers les épaules, le cou ou les bras,
- un malaise dans la poitrine accompagné d'une sensation d'étourdissement, d'évanouissement, de transpiration abondante, de nausée ou de souffle court.

Une douleur dans la poitrine est le symptôme le plus répandu chez les deux sexes, cependant les femmes peuvent aussi ressentir d'autres symptômes tels qu'une fatigue inhabituelle aggravée par l'activité physique, de la difficulté à respirer, des brûlures d'estomac, des nausées ou des vomissements que les

antiacides ne peuvent soulager, un serrement et une douleur dans la poitrine qui peut irradier vers le cou, les mâchoires ou les épaules et une sensation générale de faiblesse, de pâleur et une transpiration abondante.

Le médecin de l'hôpital recommandera le traitement approprié.

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

NE PAS UTILISER si vous :

- êtes allergique à l'AAS, aux salicylates, aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)/antalgiques/antipyrétiques ou à tout autre ingrédient de la préparation,
- souffrez d'un ulcère d'estomac, avez des antécédents d'ulcères ou êtes sujet aux saignements,
- souffrez d'une maladie active ou grave du foie ou des reins ou d'une insuffisance cardiaque congestive,
- avez des antécédents d'asthme provoqué par les salicylates ou d'autres AINS,
- prenez du méthotrexate à raison de 15 mg/semaine ou plus,
- en êtes au dernier trimestre de votre grossesse car cela pourrait causer du tort au fœtus ou entraîner des complications au cours de l'accouchement.

L'ingrédient médicamenteux est :

Acide acétylsalicylique (AAS)

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Amidon de maïs, bicarbonate de sodium, bleu n° 1 (FD&C), cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, eau purifiée, hypromellose, lauryl sulfate de sodium, silice colloïdale, talc, triacétine.

Les formes posologiques sont :

RIVASA 81 MG EC est offert sous forme de comprimés à enrobage entérique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Votre médecin vous aura posé de nombreuses questions à propos de votre santé, de votre mode de vie et des médicaments que vous prenez avant de recommander RIVASA 81 MG EC. Il est très important de partager toute cette information avec votre médecin. Si vous avez oublié de mentionner l'un des renseignements suivants, appelez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament (ou tout autre médicament) :

- asthme, hypertension artérielle, maladie cardiaque, goutte ou toute autre condition sérieuse,
- vous êtes âgé de 60 ans ou plus,
- troubles de l'estomac tels que les brûlures d'estomac

- **AVERTISSEMENT CONCERNANT LES SAIGNEMENTS GASTRIQUES** : contient un AINS pouvant causer une hémorragie gastrique grave
- insuffisance rénale ou hépatique, problèmes de circulation cardiovasculaire (maladie vasculaire rénale, insuffisance cardiaque congestive, déplétion du volume des liquides, chirurgie lourde, sepsie ou événements hémorragiques importants),
- antécédents de problèmes de coagulation sanguine,
- anémie grave,
- déficience grave en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase),
- vous essayez de concevoir, êtes enceinte ou allaitez,
- chirurgie imminente, dans les cinq à sept jours.

● **MISE EN GARDE** : Cet emballage contient suffisamment de médicament pour nuire gravement à la santé d'un enfant. **GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS. NE PAS ADMINISTRER** aux enfants ni aux adolescents de moins de 18 ans qui présentent des symptômes de varicelle, de grippe ou de rhume sans d'abord consulter un médecin à propos du syndrome de Reye, une maladie rare mais grave, associée à la prise d'AAS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin si vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, y compris les anticoagulants, l'acétaminophène, les anticonvulsivants, les médicaments contre le diabète, l'arthrite ou la goutte, la digoxine, les glucocorticoïdes, le méthotrexate, les inhibiteurs sélectifs de la reprise de la sérotonine (antidépresseurs), les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (antihypertenseurs) ou si vous consommez 3 boissons alcoolisées par jour ou plus. Ne pas utiliser d'AINS (par ex. ibuprofène ou naproxène) si vous suivez un traitement préventif de RIVASA 81 MG EC sans en parler à un médecin ou un pharmacien, car les AINS peuvent interférer avec les effets préventifs de RIVASA 81 MG EC.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

POSOLOGIE (Adultes de 18 ans ou plus) : dans le cadre d'un traitement préventif à long terme sous la supervision d'un médecin : Prendre 1 à 4 comprimés par jour, selon les directives de votre médecin. Il faut prendre ce médicament à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à vous rappeler de le prendre. Pour un maximum d'efficacité, il est très important de prendre RIVASA 81 MG EC *chaque jour* selon les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la quantité de comprimés recommandée. Il se peut que votre médecin vous conseille de prendre RIVASA 81 MG EC avec d'autres médicaments; il peut aussi vous suggérer de consommer certains aliments, de faire de l'exercice ou de prendre d'autres mesures pour vous garder en santé. Les comprimés ont un

enrobage spécial, dit *enrobage entérique*, qui leur permet de passer par l'estomac sans se dissoudre et d'atteindre l'intestin. En se dissolvant dans l'intestin au lieu de l'estomac, le risque de malaises gastriques est réduit. Pour maintenir cet effet protecteur, il ne faut donc pas écraser ni casser les comprimés.

Pendant une crise cardiaque : Appelez le 911, puis croquez ou écrasez 2 comprimés.

Puis-je continuer à prendre RIVASA 81 MG EC pour soulager les maux de tête, la fièvre ou les douleurs arthritiques?

RIVASA 81 MG EC est conçu spécialement en vue d'un traitement préventif à long terme sous la supervision d'un médecin. Le médicament contient une dose plus faible que celle dont vous auriez besoin pour soulager un mal de tête ou d'autres douleurs. Il n'agit donc pas comme d'autres analgésiques tels que l'acétaminophène et les AINS (par ex. l'ibuprofène ou le naproxène). Consultez votre médecin ou votre pharmacien à propos d'autres produits à base d'AAS sur le marché (ou d'autres analgésiques comme l'acétaminophène, l'ibuprofène, le naproxène ou les salicylates) et informez-vous sur la posologie recommandée pour un mal de tête, une fièvre ou des douleurs arthritiques. Consultez toujours votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre d'autres médicaments.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un médecin, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous vous en souvenez, mais ne prenez pas une dose *additionnelle* pour compenser un oubli – à moins de directives de votre médecin à cet effet.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, RIVASA 81 MG EC peut à l'occasion produire des effets secondaires indésirables. Vous devriez appeler votre médecin si vous éprouvez : nausée, vomissements, irritation gastrique ou en présence de douleur, ou encore si vous remarquez davantage d'ecchymoses qu'avant la prise quotidienne de RIVASA 81 MG EC. La consommation régulière d'alcool pendant que vous suivez un traitement quotidien à base de RIVASA 81 MG EC peut augmenter votre risque de développer des saignements gastro-intestinaux. Cette liste d'effets secondaires est incomplète. Pour toute réaction inexplicée lors de la prise de RIVASA 81 MG EC, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Cessez la prise du médicament et appelez votre médecin en cas de manifestation allergique (éruption cutanée, urticaire, démangeaison, gonflement des yeux, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, respiration sifflante ou difficultés respiratoires); si vous éprouvez des saignements gastriques (faiblesse, vomissements sanglants ou ayant l'apparence de moût de café, présence de sang bien rouge dans les selles, selles noires ou goudroneuses, douleur à l'estomac qui ne s'améliore pas); si vous perdez l'ouïe, souffrez de tintements ou de bourdonnements dans les oreilles ou si vous saignez.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée des enfants.
Conservez à température de la pièce, entre 15 et 30 °C.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- 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 courriel, 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

Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements concernant RIVASA 81 MG EC :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé; cette monographie est disponible sur le site de Santé Canada et contient les renseignements destinés au patient; contactez le fabricant du produit à l'adresse suivante : www.labriva.com, ou composez le 1-800-363-7988.

Ce dépliant a été rédigé par :

Laboratoire Riva Inc.

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

www.labriva.com

Dernière révision : 14 septembre 2022