



Trombyl 75 mg, comprimé

Flacon en plastique contenant 100 comprimés

Acide acétylsalicylique

Date : 01/2024, V0.03

Pays de référence : Suède

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trombyl 75 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 75 mg d'acide acétylsalicylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Infarctus aigüe du myocarde.

Prévention des complications cardiovasculaires après un infarctus aigüe du myocarde et lors d'une maladie instable de l'artère coronaire (angine de poitrine instable, après infarctus du myocarde sans onde Q) ainsi que dans l'angine de poitrine stable.

Prévention secondaire d'une réapparition des symptômes d'une maladie cérébro-vasculaire, comme AIT (accident ischémique transitoire) et DNIR (déficit neurologique ischémique réversible).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Infarctus du myocarde aigu : Initialement, une dose de charge de 150-500 mg doit être administrée. La dose de charge doit être administrée dès que possible après l'apparition des symptômes. Prévention des complications cardiovasculaires après infarctus du myocarde aigu, coronaropathie instable (angor instable, infarctus sans onde Q passé) ainsi qu'en cas d'angor stable : 1 comprimé à 75 mg par 24 heures. Prévention de la récurrence d'affection cérébrovasculaire : 1 comprimé à 75 mg par 24 heures.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En raison de réactions croisées, la préparation ne doit pas être administrée à des patients ayant présenté des symptômes d'asthme, de rhinite ou d'urticaire lors de la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments anti-inflammatoires de nature non stéroïdienne.
- Hémophilie
- Thrombocytopénie
- Ulcère gastrique et duodénal
- Cirrhose du foie
- Insuffisance cardiaque grave
- Doses > 100 mg une fois par jour pendant le premier trimestre de la grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans les cas suivants, Trombyl ne doit être utilisé qu'après une évaluation approfondie des risques et des avantages :

- Lors d'un traitement anticoagulant simultané (dérivés coumariniques ou héparine, à l'exception de l'héparinothérapie à faible dose).
- Lors du traitement de patients présentant des affections gastro-intestinales.
- Lors du traitement de patients présentant une affection rénale grave (filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min).
- Lors du traitement de patients présentant une insuffisance cardiaque, une affection rénale ou hépatique légère à modérée, en particulier en cas de traitement simultanée avec des diurétiques au cours duquel le risque de rétention hydrique et de fonction rénale altérée doit être pris en considération.
- Chez les patients présentant un asthme bronchique, des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, un rhume des foins ou des polypes nasaux. Ces patients présentent un risque accru de réactions d'hypersensibilité après la prise d'analgésiques de nature non stéroïdienne (AINS) avec crises d'asthme, œdème de Quincke ou urticaire (voir rubrique 4.3).
- Trombyl peut accroître le risque de saignements gastro-intestinaux s'il est pris en même temps que de l'alcool.

Des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été rapportées, dans de rares cas, suite à l'utilisation d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.8). Le traitement par Trombyl doit être interrompu au premier signe d'éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou d'autres signes d'hypersensibilité.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Anticoagulants, médicaments thrombolytiques/Autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

Les salicylates inhibent la fonction des thrombocytes et intensifient, de ce fait, l'effet des anticoagulants. En raison du risque accru de saignements, des précautions doivent être prises en cas de traitement simultané. Une surveillance de la coagulation est recommandée.

Ciclosporine, tacrolimus

L'administration concomitante d'AINS et de ciclosporine ou de tacrolimus pourrait être à l'origine d'une augmentation des effets néphrotoxiques de la ciclosporine et du tacrolimus. La fonction rénale doit être surveillée quand des AINS sont associés à l'un des médicaments suivants :

Diurétiques et médicaments antihypertenseurs

Les AINS sont susceptibles de réduire l'effet des diurétiques et des médicaments antihypertenseurs. Comme avec les autres AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë est susceptible d'augmenter quand des IEC sont administrés en association avec l'acide acétylsalicylique.

Corticostéroïdes et autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'association d'acide acétylsalicylique et de corticostéroïdes ou autres AINS est susceptible de provoquer un risque accru de saignements gastro-intestinaux.

Médicaments augmentant l'excrétion de l'acide urique

Les salicylates neutralisent l'effet du probénécide, cette association doit donc être évitée.

Ibuprofène

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet des faibles doses d'aspirine sur l'agrégation plaquettaire quand ils sont administrés simultanément. Cependant, les limitations de ces données et les incertitudes quant à l'extrapolation de données *ex vivo* à la situation clinique font qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée en cas d'utilisation régulière d'ibuprofène et qu'aucun effet clinique

pertinent ne peut être considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène (voir rubrique 5.1).

Métamizole

La prise concomitante de Trombyl et de métamizole peut atténuer l'effet de l'acide acétylsalicylique sur l'agrégation plaquettaire. Cette association doit donc être utilisée avec prudence chez les patients qui prennent de faibles doses d'acide acétylsalicylique pour la protection de leur fonction cardiaque.

Interactions pharmacocinétiques

Méthotrexate

L'acide acétylsalicylique et les autres AINS inhibent la sécrétion tubulaire du méthotrexate. Le traitement associé va, par conséquent, se traduire par des concentrations plasmatiques augmentées du méthotrexate. Ceci augmente le risque d'effets indésirables liés au méthotrexate, qui sont particulièrement graves après des doses (oncologiques) élevées. Par conséquent, un traitement associé avec une dose élevée de méthotrexate doit être évité. Les études de l'acide acétylsalicylique associé à une faible dose de méthotrexate montrent que l'aspirine augmente fortement la concentration plasmatique d'un métabolite potentiellement cytotoxique, le 7-OH-méthotrexate.

Digoxine et lithium

L'acide acétylsalicylique inhibe l'excrétion rénale de la digoxine et du lithium, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques élevées de ces agents. L'estimation des concentrations plasmatiques de digoxine et de lithium, respectivement, est recommandée au début ou lors de l'interruption du traitement par l'acide acétylsalicylique. Un ajustement posologique peut être nécessaire.

Acide valproïque

On a signalé que l'acide acétylsalicylique réduisait la liaison du valproate à l'albumine sérique et, de ce fait, augmentait ses concentrations plasmatiques libres à l'état d'équilibre.

Phénytoïne

Les salicylates réduisent la liaison de la phénytoïne à l'albumine sérique. Ceci peut se traduire par une concentration plasmatique réduite de la phénytoïne totale mais par une augmentation de la fraction libre de la phénytoïne. Cependant, la concentration plasmatique non liée et, de ce fait, l'effet thérapeutique, ne semble pas en être significativement affectés.

Sulfonylurées

Les salicylés sont considérés comme capables de potentialiser l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées. De nombreux cas le suggèrent. Le mécanisme n'est pas clair, mais il pourrait comporter une diminution de la liaison des sulfonylurées à l'albumine sérique. Au contraire, on a observé que la concentration sérique totale du glibenclamide diminuait et que sa clairance orale augmentait après administration concomitante d'acide acétylsalicylique.

Acide nicotinique

Lors d'une étude expérimentale, on a observé une forte augmentation des concentrations plasmatiques d'acide nicotinique après administration de 1 g d'acide acétylsalicylique. Le mécanisme comporte probablement une inhibition compétitive de la conjugaison de la glycine avec l'acide nicotinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Faibles doses (jusqu'à 100 mg par jour)

Des études cliniques indiquent que des doses jusqu'à 100 mg par jour, qui pourraient nécessiter une surveillance spéciale, semblent être sûres.

Doses de 100 à 500 mg par jour

L'expérience clinique dans le domaine des doses de 100 à 500 mg par jour est insuffisante. De ce fait, la recommandation ci-dessous est également valide pour cet intervalle de dose.

Doses de 500 mg et plus par jour

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines est susceptible d'affecter négativement la grossesse. Les données issues des études épidémiologiques indiquent un risque accru de fausses couches ainsi qu'un risque d'anomalies cardiaques et de gastroschisis après la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines à un stade précoce de la grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires est augmenté et passe de moins de 1 % à environ 1,5 %. On suppose que le risque augmente avec des doses plus élevées et un traitement prolongé. Chez l'animal, il a été démontré que l'administration des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines entraînait une prévalence accrue des pertes avant ou après implantation ainsi que des décès embryonnaires/fœtaux. Une prévalence accrue de plusieurs malformations, dont des malformations cardiovasculaires, a également été rapportée chez l'animal exposé à un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période de formation des organes. Pendant le premier et deuxième trimestre de la grossesse, l'acide acétylsalicylique ne doit être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité. Si l'acide acétylsalicylique est utilisé par une femme qui essaie de tomber enceinte ou s'il est administré pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse, la dose et la durée de traitement doivent être respectivement aussi faible et aussi courte que possible.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont susceptibles d'exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (fermeture trop précoce du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- des perturbations de la fonction rénale, susceptibles de conduire à une insuffisance rénale et ainsi à un volume réduit du liquide amniotique.

À la fin de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont susceptibles d'exposer la mère et le fœtus à :

- une durée accrue du temps de saignement, un effet antiagrégant plaquettaire, qui peut déjà survenir après l'administration de doses très faibles ;
- une inhibition des contractions utérines, qui peut conduire à un accouchement retardé/prolongé.

En raison de ce qui précède, une dose d'acide acétylsalicylique supérieure à 100 mg par jour est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement

De faibles quantités de salicylates et de leurs métabolites sont excrétées dans le lait maternel. Une utilisation de courte durée, à des doses thérapeutiques, ne nécessite pas d'interruption de l'allaitement car aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les nourrissons allaités. Pendant une utilisation de longue durée et/ou à des doses élevées, l'allaitement doit être interrompu.

Fertilité

Le traitement par Tromblyl peut conduire à une altération de la fertilité chez les femmes et n'est pas recommandé pour les femmes qui essayent de concevoir. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou qui font l'objet d'examen pour un bilan d'infertilité, l'arrêt du médicament doit être envisagé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tromblyl n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est une gêne dyspeptique, sa fréquence est d'environ 2 à 6 %. La tendance accrue aux saignements, principalement au niveau du tractus gastro-intestinal, est rarement symptomatique.

Fréquent (> 1/100) Sang : Tendance accrue aux saignements.

Tractus GI : Dyspepsie.

Moins fréquent
($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Général : Réactions allergiques (urticaire, rhinite, asthme).

Rare ($< 1/1\ 000$)

Tractus GI : Saignements gastro-intestinaux graves.

SNC : Saignement intracrânien.

Peau : Réactions cutanées graves

(telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [syndrome DRESS]).

Appareil urogénital : Fonction rénale perturbée.

Les patients présentant une allergie ou un asthme connus courent un risque accru de réactions d'hypersensibilité. Dans des cas isolés, des pertes sanguines minimales peuvent conduire à une anémie. Des saignements gastro-intestinaux graves ne surviennent qu'après des doses élevées, si ces dernières sont utilisées régulièrement.

Des sensations vertigineuses et des bourdonnements d'oreilles sont susceptibles de constituer des symptômes de surdosage, en particulier chez les enfants et les personnes âgées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

4.9 Surdosage

Toxicité

Les enfants âgés de moins de 3 ans sont particulièrement sensibles. Une dose de 150 mg/kg provoque une intoxication légère, 150-300 mg/kg une intoxication légère à modérée et plus de 300 mg/kg une intoxication grave. La concentration plasmatique en salicylates constitue un facteur d'évaluation précieux mais elle doit toujours être mise en relation avec le facteur temps et l'état clinique. (Une valeur supérieure à 2,5 mmol/l peut indiquer une intoxication légère, 3,5-4,5 mmol/l une intoxication modérée, 4,5-6,0 mmol/l une intoxication grave et $> 6,0$ mmol/l une intoxication très grave. Notez que ces valeurs sont approximatives et ne constituent que des valeurs initiales. Plus tard, des valeurs relativement faibles pour les salicylates peuvent apparaître pendant une intoxication grave). Une administration de 0,9 à 5 g à des enfants âgés de 3 mois à 3 ans peut provoquer une intoxication modérée à grave. Une administration de 10 à 25 g à des adolescents âgés de 14 à 15 ans peut provoquer une intoxication légère à modérée après lavage gastrique. Des réactions d'hypersensibilité graves peuvent survenir, en particulier chez les enfants pendant les six premiers mois de leur vie. Une intoxication peut également survenir via une absorption cutanée après des administrations répétées (chez des patients présentant un psoriasis ou une ichtyose).

Symptômes :

Probablement avec un certain nombre d'heures de latence. Étourdissements, acouphènes, audition réduite, anxiété, irritation, hallucinose, tremblements, astérisis. Hyperventilation, soif, rougeur de la peau, sécrétions de sueur. Dans les cas graves, inconscience, convulsions, hyperthermie. Nausées, vomissements, douleurs abdominales. Chez les adultes, alcalose respiratoire, initialement. Acidose métabolique chez les jeunes enfants et toujours pendant une exposition importante chez les adultes et les enfants (une acidose prononcée indique une intoxication grave). Hyperglycémie ou hypoglycémie (en particulier chez les jeunes enfants). Hypokaliémie, déshydratation, valeurs élevées de l'ammoniaque. Oligurie. Troubles de la coagulation. Effets sur le foie. Dans les cas graves, risque d'œdème pulmonaire de nature non cardiaque, ainsi que de rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) éventuel, ainsi que des arythmies et une insuffisance cardiaque.

Traitement

Après un surdosage, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et des soins de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique.

S'il est justifié, lavage gastrique. Administrations répétées de charbon actif (qui réduit considérablement la demi-vie). Le S-salicylate doit être déterminé. Réhydratation, correction de l'acidose métabolique et des troubles électrolytiques éventuels. Oméprazole afin de protéger la muqueuse gastrique. Antiémétiques, par ex. ondansétron si nécessaire (pour permettre des administrations répétées de charbon actif pendant les vomissements fréquents). Alcalinisation de l'urine avec du bicarbonate de sodium, intraveineux, pour accélérer l'élimination. Administrer du glucose. Surveiller l'état de la coagulation. De la vitamine K doit être administrée après une intoxication massive ou un trouble de la coagulation. En cas de complication hémorragique, un concentré plaquettaire et/ou du plasma frais congelé (PFC) doit être administré. Si l'effet semble être insuffisant, des inhibiteurs de la fibrinolyse doivent être administrés après consultation d'un spécialiste en matière de coagulation. Traitement avec un respirateur en cas d'inconscience ou d'effets importants sur l'état général. En cas d'intoxication grave (caractérisée par des valeurs élevées ou modérées des salicylates, associées à une acidose prononcée et des effets sur le SNC), ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse doit aussi être envisagée. Traitement symptomatique (en ce qui concerne, par ex., l'hyperthermie, l'œdème cérébral, l'œdème pulmonaire).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent antiplaquettaire, Code ATC : B01AC06

L'acide acétylsalicylique a un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire. Même si le mode d'action n'est pas complètement élucidé, l'effet semble principalement exercé via l'acétylation et, de ce fait, l'inactivation irréversible d'une enzyme, la cyclo-oxygénase, qui contribue à la formation de la thromboxane A2 dans les thrombocytes et de la prostacycline dans les tissus vasoendothéliaux. Ces effets sont principalement antagonistes en ce qui concerne l'agrégation plaquettaire et les effets vasculaires. L'effet sur les thrombocytes est permanent car ils n'ont pas la possibilité de régénérer la cyclo-oxygénase. Par conséquent, l'effet se maintient pendant la totalité du cycle de vie du thrombocyte, c'est-à-dire pendant 7 à 10 jours. L'utilisation préventive et thérapeutique pendant une thromboembolie artérielle est basée sur cet effet. L'acide acétylsalicylique inhibe la synthèse rénale de la prostacycline. Cet effet n'a pas d'importance significative chez les patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients présentant un insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique chronique, ainsi que dans des pathologies où le volume plasmatique est réduit, l'inhibition de la synthèse de la prostacycline peut conduire à une insuffisance rénale aiguë, une rétention hydrique et une insuffisance cardiaque. Voir rubrique 4.3.

Des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène pourrait inhiber l'effet des faibles doses d'aspirine sur l'agrégation plaquettaire quand ils sont administrés simultanément. Dans une étude, quand une dose unique d'ibuprofène 400 mg a été prise 8 h avant ou dans les 30 minutes suivant une administration d'aspirine à libération immédiate (81 mg), une diminution de l'effet de l'acide acétylsalicylique sur la formation de la thromboxane ou sur l'agrégation est apparue. Cependant, les limitations de ces données et les incertitudes quant à l'extrapolation de données *ex vivo* à la situation clinique font qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée en cas d'utilisation régulière d'ibuprofène et qu'aucun effet clinique pertinent ne peut être considéré comme probable en cas d'utilisation occasionnelle d'ibuprofène.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption de l'acide acétylsalicylique se déroule principalement dans l'intestin grêle mais également dans le ventricule. Le pic des concentrations plasmatiques est atteint en 40 minutes. L'acide acétylsalicylique est hydrolysé, avec une demi-vie de 30 minutes, en acide salicylique qui, après administration d'une dose thérapeutique, se lie à l'albumine à environ 80 %. L'élimination de l'acide salicylique est dose-dépendante.

En cas d'administrations quotidiennes de moins de 3 g, la demi-vie est d'environ 2 à 4 heures. L'acide salicylique et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins. De l'oxyde de magnésium a été ajouté afin d'accélérer la dissolution de l'acide acétylsalicylique dans le tractus gastro-intestinal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

1 comprimé contient :
Oxyde de magnésium
Amidon de maïs
Gélatine
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

75 mg (flacon en plastique) : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les flacons en plastique : Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

75 mg : Flacon en plastique contenant 100 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons contiennent un agent dessiccateur qui ne doit pas être retiré du conditionnement.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

Pfizer AB
191 90 Sollentuna
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Trombyl 75 mg, comprimé : 13473011

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24/05/2012

Date du dernier renouvellement : 24/05/2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

20 novembre 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

N'est pas soumis à prescription médicale