

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Acetilsalicilico Teva Italia 100 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 100 mg di acido acetilsalicilico.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

100 mg: compressa rotonda, bianca, biconvessa, rivestita con film, con diametro di 7,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio.
- Prevenzione della morbilità cardiovascolare in pazienti affetti da angina pectoris stabile.
- Anamnesi di angina pectoris instabile, eccetto durante la fase acuta.
- Prevenzione dell'occlusione dei by-pass dopo Coronary Artery Bypass Grafting (CABG).
- Angioplastica coronarica, eccetto durante la fase acuta.
- Prevenzione secondaria degli attacchi ischemici transitori (TIA) e degli incidenti ischemici cerebrovascolari (CVA), purché sia stata esclusa la presenza di emorragie intracerebrali.

Acido Acetilsalicilico Teva Italia non è raccomandato in situazioni di emergenza. L'uso è limitato alla prevenzione secondaria con trattamento cronico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio:
La dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno.

Prevenzione della morbilità cardiovascolare in pazienti affetti da angina pectoris stabile:
La dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno.

Anamnesi di angina pectoris instabile, eccetto durante la fase acuta:
La dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno.

Prevenzione della occlusione dei by-pass dopo Coronary Artery Bypass Grafting (CABG):
La dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno.

Angioplastica coronarica, eccetto durante la fase acuta:

La dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno.

Prevenzione secondaria degli attacchi ischemici transitori (TIA) e degli accidenti ischemici cerebrovascolari (CVA), purché sia stata esclusa la presenza di emorragie intracerebrali:

La dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno.

La dose abituale per l'uso prolungato è 100 mg una volta al giorno. Acido Acetilsalicilico Teva Italia non deve essere usato a dosi superiori a meno che non sia consigliato da un medico, e la dose prescritta non deve superare i 300 mg.

Anziani

In generale, l'acido acetilsalicilico deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che sono più soggetti a manifestare eventi avversi. Si raccomanda la somministrazione negli adulti della dose abituale in assenza di grave insufficienza renale o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il trattamento deve essere rivalutato ad intervalli regolari.

Popolazione pediatrica

L'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 16 anni (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza e l'efficacia dell'acido acetilsalicilico nei bambini non è ancora stata stabilita.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere inghiottite intere con una sufficiente quantità di liquido (1/2 – 1 bicchiere d'acqua), almeno 30 minuti prima dei pasti. A causa del rivestimento gastroresistente, le compresse non devono essere frantumate, rotte o masticate, perché il rivestimento previene gli effetti irritanti a livello gastrico e ne assicura il rilascio nell'ambiente alcalino dell'intestino.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito).
- Anamnesi di attacchi d'asma o edema angioneurotico causati dall'acido acetilsalicilico o da altri analgesici antinfiammatori, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei.
- Ulcera peptica e/o emorragia gastrica/intestinale in fase acuta o in anamnesi o altri tipi di emorragia come emorragie cerebrovascolari.
- Diatesi emorragica; patologie della coagulazione come l'emofilia e la trombocitopenia.
- Grave insufficienza cardiaca.
- Grave compromissione epatica.
- Grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/h).
- Dosi superiori a 100 mg al giorno nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Metotressato usato a dosi uguali o superiori a 15 mg/settimana (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acido Acetilsalicilico Teva Italia non è adatto per l'uso come antiinfiammatorio/analgesico/antipiretico.

Si raccomanda l'uso negli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 16 anni. Questo medicinale non è raccomandato per l'uso negli adolescenti/nei bambini di età inferiore ai 16 anni, a meno che i benefici attesi non siano superiori ai rischi. L'acido acetilsalicilico può essere un fattore alla base della sindrome di Reye in alcuni bambini. La Sindrome di Reye, una malattia rara, ma pericolosa per la vita, può essere contratta in bambini con infezioni virali (specialmente varicella e influenza A e influenza

B) e richiede un immediato intervento medico. Il rischio può essere aumentato in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale. Il vomito persistente in pazienti affetti da queste malattie può essere un segno di Sindrome di Reye.

A causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, che comincia a dosi molto basse e persiste per diversi giorni dopo la somministrazione, i pazienti devono essere informati che vi è un aumentato rischio di emorragie, particolarmente durante o dopo interventi chirurgici (anche in caso di interventi minori, come l'estrazione di un dente). Usare, quindi, con cautela prima di un intervento chirurgico. Può rendersi necessaria l'interruzione temporanea del trattamento.

Si raccomanda di prestare cautela nei pazienti con cirrosi epatica dal momento che potrebbero soffrire di episodi di sanguinamento delle varici in caso di somministrazione di acido acetilsalicilico.

Acido Acetilsalicilico Teva Italia non è raccomandato in caso di menorragia, dove può aumentare il flusso mestruale.

Acido Acetilsalicilico Teva Italia deve essere usato con cautela nei casi di ipertensione e quando i pazienti soffrono di patologie del tratto digestivo, hanno un'anamnesi pregressa di ulcera o emorragia gastrointestinale o si stanno sottoponendo a terapia con anticoagulanti.

I pazienti devono riferire al medico qualsiasi evento emorragico insolito. Se si verificano un sanguinamento gastrointestinale o un'ulcera, il trattamento deve essere interrotto.

L'acido acetilsalicilico deve essere usato con cautela:

- nei pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità epatica, nei pazienti con lieve o moderata insufficienza cardiaca o con compromissione della funzionalità cardiocircolatoria (ad es. vasculopatia renale, insufficienza cardiaca congestizia, deplezione di volume, chirurgia maggiore, sepsi o eventi emorragici maggiori);
- nei pazienti con lieve o moderata compromissione della funzionalità renale, poiché l'acido acetilsalicilico può incrementare ulteriormente il rischio di compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta;
- nei pazienti disidratati;
- nei pazienti affetti da grave deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), l'acido acetilsalicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. La febbre, un dosaggio elevato o infezioni acute sono fattori che possono aumentare il rischio di emolisi.

L'uso dei FANS può risultare in un deterioramento della funzione renale.

I test della funzionalità epatica devono essere effettuati regolarmente nei pazienti che presentano insufficienza epatica lieve o moderata.

L'acido acetilsalicilico può scatenare broncospasmo, rinite e attacchi di asma o altre reazioni di ipersensibilità. I fattori di rischio sono un'asma preesistente, allergia stagionale, polipi nasali o patologie respiratorie croniche (asma bronchiale o malattia polmonare ostruttiva cronica). Lo stesso vale per pazienti che manifestano reazioni allergiche anche verso altre sostanze (es. con reazioni cutanee, prurito o orticaria).

L'acido acetilsalicilico deve essere usato con particolare cautela in caso di ipersensibilità ai farmaci analgesici, anti-infiammatori od antireumatici ed in presenza di altre allergie.

L'uso di acido acetilsalicilico può peggiorare la prognosi dei pazienti con emorragia cerebrale. Pertanto, si deve prestare cautela quando si somministra l'acido acetilsalicilico ai pazienti ad aumentato rischio di emorragia cerebrale, come quelli con pressione del sangue elevata. È stato osservato che l'acido acetilsalicilico può aumentare il rischio di emorragia cerebrale anche nei pazienti soggetti ad epistassi.

Gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Steven-Johnson, sono state raramente riferite in associazione con l'uso di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.8). Acido Acetilsalicilico Teva Italia deve essere interrotto alla prima insorgenza di eruzione cutanea, lesioni delle mucose o qualunque altro segno di ipersensibilità.

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli eventi avversi da FANS, incluso l'acido acetilsalicilico, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono risultare fatali (vedere paragrafo 4.2). In caso di terapia prolungata, i pazienti devono essere riesaminati regolarmente.

I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico.

Il trattamento concomitante con Acido Acetilsalicilico Teva Italia e altri farmaci che alterano l'emostasi (es. anticoagulanti come warfarin, agenti trombolitici e antiaggreganti piastrinici, farmaci anti-infiammatori e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) non è raccomandato, se non strettamente indicato, in quanto possono aumentare il rischio di emorragia (vedere paragrafo 4.5). Se non si può evitare la combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei segni di sanguinamento.

Alcuni farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene e il naprossene possono attenuare l'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica dell'acido acetilsalicilico. I pazienti devono essere avvisati di informare il medico nel caso assumano farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) nel corso del trattamento con acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di ulcere gastrointestinali, compresa la malattia ulcerosa cronica o ricorrente, di emorragie gastrointestinali, o che assumono in concomitanza medicinali che possono aumentare il rischio di ulcera, come i corticosteroidi orali, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e il deferasirox (vedere paragrafo 4.5).

L'acido acetilsalicilico a basse dosi riduce l'escrezione di acido urico. Per questa ragione, i pazienti che tendono ad avere bassa escrezione di acido urico possono avere attacchi di gotta (vedere paragrafo 4.5).

Il rischio di ipoglicemia da sulfoniluree e insuline può essere potenziato con Acido Acetilsalicilico Teva Italia a dosi più alte (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

Metotressato (usato a dosi ≥ 15 mg/settimana):

L'associazione dei farmaci metotressato e acido acetilsalicilico, aumenta la tossicità ematologica del metotressato a causa della ridotta clearance renale del metotressato indotta dall'acido acetilsalicilico; i salicilati inoltre spiazzano il metotressato dal suo legame con le proteine plasmatiche. Perciò è controindicato l'uso concomitante di metotressato (a dosi >15 mg/settimana) con Acido Acetilsalicilico Teva Italia (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate

Agenti uricosurici, come benzbromarone e probenecid (farmaco per la gotta)

I salicilati antagonizzano l'effetto del probenecid diminuendo l'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico). L'associazione deve essere evitata.

Associazioni che richiedono precauzioni di impiego o che devono essere prese in considerazione

Anticoagulanti, es. cumarina, eparina, warfarin

Aumento del rischio di sanguinamento dovuto all'inibizione della funzione dei trombociti, lesione della mucosa duodenale e spiazzamento degli anticoagulanti orali dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Il tempo di sanguinamento deve essere monitorato (vedere paragrafo 4.4).

Agenti anti aggreganti piastrinici (es. ticlopidina, clopidogrel e dipiridamolo) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI; come sertralina o paroxetina)

Aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (effetto sinergico sull'attività anti-aggregante piastrinica). Se l'associazione non può essere evitata si raccomanda un attento monitoraggio clinico e di laboratorio (compreso il tempo di sanguinamento) (vedere paragrafo 4.4).

Antidiabetici, es. insulina, sulfoniluree

I salicilati possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici.

Digossina e litio

L'acido acetilsalicilico compromette l'escrezione renale della digossina e del litio, determinando un aumento delle concentrazioni plasmatiche. Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche della digossina e del litio è raccomandato all'inizio e alla fine del trattamento con acido acetilsalicilico. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

Diuretici, antagonisti dell'aldosterone, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II

Gli analgesici anti-infiammatori possono ridurre gli effetti antipertensivi dei diuretici e di altri antipertensivi. L'efficacia degli antagonisti dell'aldosterone può essere compromessa dall'uso concomitante con acido acetilsalicilico. La somministrazione concomitante di un ACE-inibitore/antagonista dell'angiotensina II con gli inibitori della ciclo-ossigenasi può portare ad insufficienza renale nei pazienti con disfunzione renale (ad esempio, pazienti anziani e pazienti disidratati). Ciò può causare insufficienza renale acuta, solitamente reversibile. Si consiglia cautela quando si associa un FANS ad un ACE-inibitore/antagonista dell'angiotensina II, soprattutto nei pazienti anziani. I pazienti dovranno ricevere adeguate quantità di liquidi e il monitoraggio della funzione renale dovrebbe essere valutato all'inizio della terapia combinata e ad intervalli regolari durante il trattamento.

Inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide)

L'acido acetilsalicilico può aumentare le concentrazioni di acetazolamide, il che può portare a grave acidosi e aumento della tossicità sul sistema nervoso centrale.

Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel morbo di Addison

Riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi.

La co-somministrazione di acido acetilsalicilico e corticosteroidi può portare ad un aumento del rischio di ulcera e sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Metotressato (usato a dosi <15 mg/settimana):

L'associazione dei farmaci metotressato e acido acetilsalicilico, può aumentare la tossicità ematologica del metotressato a causa della ridotta clearance renale del metotressato indotta dall'acido acetilsalicilico.

Deve essere effettuato settimanalmente un controllo del sangue nelle prime settimane di trattamento con la combinazione. Un monitoraggio più attento deve essere fatto anche in presenza di funzionalità renale lievemente compromessa così come negli anziani.

Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi

Aumento del rischio di ulcera e sanguinamento gastrointestinale causa dell'effetto sinergico.

Ibuprofene e naproxene

Alcuni FANS come l'ibuprofene ed il naprossene possono attenuare gli effetti inibitori irreversibili dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica quando siano somministrati simultaneamente (lo stesso giorno). Non è nota la rilevanza clinica di queste interazioni. Il trattamento con alcuni FANS tra cui ibuprofene o naprossene in pazienti con un aumento del rischio cardiovascolare può ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare dell'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina, tacrolimus e altri immunodepressivi

L'uso concomitante di FANS con ciclosporina o tacrolimus può determinare un aumento dell'effetto nefrotossico di ciclosporina e tacrolimus. La funzione renale deve essere monitorata in caso di uso concomitante di questi agenti con acido acetilsalicilico. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani.

Sodio valproato/Acido valproico

Aumento della tossicità dell'acido valproico a causa dello spiazzamento dai siti di legame proteico. È stato segnalato infatti che l'acido acetilsalicilico riduce il legame del valproato con l'albumina sierica, aumentando quindi le concentrazioni plasmatiche libere allo stato stazionario. Questo può potenziarne gli effetti e le reazioni avverse.

Fenitoina

I salicilati riducono il legame della fenitoina con l'albumina plasmatica. Questo può determinare una riduzione dei livelli di fenitoina totale nel plasma, ma può portare ad un'umentata frazione di fenitoina libera. La concentrazione non legata, e quindi l'efficacia terapeutica, non sembrano essere significativamente modificate.

Metamizolo

Il metamizolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono acido acetilsalicilico a basse dosi per la cardioprotezione.

Alcool

La somministrazione concomitante di alcool con acido acetilsalicilico aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili non dimostrano che ci sia correlazione tra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di aborto.

Dosi basse (fino a 100 mg/giorno):

Gli studi clinici indicano che dosi fino a 100 mg/giorno possono essere considerate sicure per uso ostetrico limitato, che richiede un monitoraggio specialistico.

Dosi di 100-500 mg/giorno:

L'esperienza clinica sull'uso di dosi superiori a 100 mg/giorno e fino a 500 mg/giorno è insufficiente. Pertanto, anche a questo intervallo di dosi si applicano le raccomandazioni riportate sotto, per dosi di 500 mg/giorno e superiori.

Dosi di 500 mg/giorno e superiori:

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto e di malformazioni cardiache e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare aumentava da meno dell'1% a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Non vi è alcuna evidenza di un aumento dei tassi di malformazioni congenite maggiori associate all'acido acetilsalicilico ma, considerando i dati disponibili, in caso di esposizione all'acido

acetilsalicilico durante il primo trimestre di gravidanza, non può essere escluso l'aumento del rischio di gastroschisi. Uno studio prospettico con esposizione nelle fasi precoci della gravidanza (primo-quarto mese), eseguito su circa 14.800 coppie madre-figlio, non ha dimostrato un aumento nella frequenza di malformazioni.

Gli studi condotti nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di produrre un aumento della perdita pre e post-impianto e della letalità embrio/fetale. Inoltre negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi delle prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi ha mostrato di produrre un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, incluse quelle cardiovascolari. Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato se non in caso di effettiva necessità. Qualora l'acido acetilsalicilico sia usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere il più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre

il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire ad insufficienza renale con oligo-idramnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine, risultante in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico a dosi di 100 mg/giorno e superiori è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

I salicilati ed i loro metaboliti sono escreti nel latte materno in piccole quantità.

Dal momento che non sono stati osservati finora effetti indesiderati nel neonato, un uso a breve termine delle dosi raccomandate non richiede l'interruzione dell'allattamento. In caso di uso prolungato e/o di assunzione di dosi più elevate, l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Acido Acetilsalicilico Teva Italia sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Sulla base delle proprietà farmacodinamiche e degli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, non ci si aspetta un effetto sulla reattività e sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono raggruppati in base ad una classificazione per sistemi e organi. All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, la frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più comuni sono i sintomi gastrointestinali e l'aumento della tendenza al sanguinamento gastrointestinale.

Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune:</i> rinite.
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Comune:</i> Diatesi emorragica. <i>Raro:</i> Trombocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica.

	<p><i>Non nota:</i> Ipoprotrombinemia (a dosi elevate), anemia, episodi emorragici con prolungamento del tempo di sanguinamento come epistassi, sanguinamento gengivale, urogenitale, ecc. I sintomi possono persistere per un periodo di 4–8 giorni dopo l'interruzione dell'acido acetilsalicilico. Come conseguenza può esserci maggior rischio di sanguinamento durante le procedure chirurgiche. Sanguinamenti gastrointestinali esistenti (ematemesi, melena) o occulti, che possono provocare anemia da carenza di ferro (più comuni a dosi più alte).</p> <p>Sono state, inoltre, segnalate emolisi ed anemia emolitica in pazienti con gravi forme di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).</p>
Disturbi del sistema immunitario	<p><i>Raro:</i> Ipersensibilità, angioedema, edema allergico, reazione anafilattica.</p> <p><i>Non nota:</i> reazione anafilattoide (questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci).</p>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<p><i>Non nota:</i> Iperuricemia, ipoglicemia.</p>
Patologie del sistema nervoso	<p><i>Raro:</i> Emorragia intracranica.</p> <p><i>Non nota:</i> Cefalea, stato confusionale, iperidrosi (che solitamente sono indicativi di sovradosaggio), capogiro.</p>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<p><i>Non nota:</i> Ipoacusia, tinnito*, sordità*, vertigine*.</p> <p>*possono comparire con dosi elevate e prolungate. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto.</p>
Patologie vascolari	<p><i>Raro:</i> Vasculite emorragica, shock.</p>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<p><i>Non comune:</i> Dispnea.</p> <p><i>Raro:</i> Broncospasmo, asma.</p> <p><i>Non nota:</i> Edema polmonare non cardiogeno (durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico).</p>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<p><i>Raro:</i> Menorragia.</p>
Patologie gastrointestinali	<p><i>Comune:</i> Dispepsia, nausea, vomito, dolore addominale, piroisi, diarrea.</p> <p><i>Raro:</i> Grave emorragia gastrointestinale (melena, ematemesi).</p> <p><i>Non nota:</i> Ulcere e perforazioni gastriche o duodenali.</p> <p>Patologie del tratto gastrointestinale superiore: Esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, perforazioni.</p> <p>Patologie del tratto gastrointestinale inferiore: Ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e grande intestino (colon e retto), coliti e perforazioni intestinali.</p> <p>Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali.</p>
Patologie epatobiliari	<p><i>Non nota:</i> Insufficienza epatica, epatotossicità, lesione del fegato (principalmente epatocellulare), enzima epatico aumentato, sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni).</p>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p><i>Non comune:</i> Orticaria.</p> <p><i>Raro:</i> Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, porpora, eritema nodoso, eritema multiforme.</p> <p><i>Non nota:</i> Angioedema, eruzione cutanea.</p>
Patologie renali e urinarie	<p><i>Non nota:</i> Danno renale, insufficienza renale acuta*, nefrite interstiziale acuta*.</p> <p>*possono comparire con dosi elevate e prolungate.</p>
Condizioni di gravidanza, puerperio e	<p><i>Non nota:</i> Parto ritardato.</p>

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sebbene siano coinvolte notevoli variazioni inter-individuali, si può considerare che la dose tossica è circa 200 mg/kg negli adulti e 100 mg/kg nei bambini. La dose letale di acido acetilsalicilico è 25-30 grammi. Concentrazioni plasmatiche di salicilato superiori a 300 mg/l indicano intossicazione. Concentrazioni plasmatiche superiori a 500 mg/l negli adulti e 300 mg/l nei bambini sono generalmente causa di grave tossicità.

L'avvelenamento cronico da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Una lieve intossicazione cronica da salicilati, o salicilismo, in genere si verifica unicamente in seguito a utilizzo ripetuto di dosi considerevoli.

Il sovradosaggio può essere dannoso per i pazienti anziani e soprattutto per i bambini piccoli (il sovradosaggio terapeutico o le intossicazioni accidentali frequenti possono essere fatali).

Sintomi di intossicazione moderata

Tinnito, disturbi dell'udito, cefalea, vertigini, capogiro, stato confusionale e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito e dolore addominale), iperventilazione, iperidrosi, tremore e sordità. Questi sintomi possono essere controllati riducendo il dosaggio. Il tinnito può manifestarsi a concentrazioni plasmatiche comprese tra i 150 e i 300 microgrammi/ml. A concentrazioni superiori ai 300 microgrammi/ml si palesano eventi avversi più gravi.

Sintomi di intossicazione grave

I sintomi sono legati a grave sbilanciamento dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione. In prima istanza si verifica iperventilazione, che produce alcalosi respiratoria. Subentra acidosi respiratoria dovuta alla soppressione del centro respiratorio. In aggiunta, si verifica acidosi metabolica come risultato della presenza di salicilati. Non è possibile stimare la gravità dell'avvelenamento dalla sola concentrazione plasmatica; l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico può essere ritardato a causa di uno svuotamento gastrico ridotto, dalla formazione di concrezioni nello stomaco o in conseguenza dell'ingestione di preparati gastroresistenti. La gestione di un'intossicazione da acido acetilsalicilico è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione del farmaco e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Ulteriori sintomi di grave sovradosaggio includono convulsioni, ipertermia, iper/ipoglicemia, ipokaliemia, disidratazione, edema polmonare, rhabdomiolisi e aritmie. Dopo l'ingestione di una dose eccessiva, la comparsa dei sintomi può avvenire dopo un periodo di latenza di diverse ore.

Dato che i bambini più piccoli spesso arrivano all'osservazione in fase avanzata di intossicazione, solitamente sono già in fase acidotica.

Inoltre si possono manifestare i seguenti sintomi: sensazione di irrequietezza e allucinazioni. La depressione del sistema nervoso può portare a coma, collasso cardiovascolare o arresto respiratorio.

Trattamento del sovradosaggio

Se è stata ingerita una dose tossica, è necessario il ricovero in ospedale. Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento dell'intossicazione è sintomatico. In caso di intossicazione moderata, si deve cercare di indurre il vomito.

Se questo non avesse successo, si può effettuare una lavanda gastrica nella prima ora dall'ingestione di un quantitativo elevato del medicinale. Successivamente, somministrare carbone attivo (adsorbente) e sodio solfato (lassativo).

Il carbone attivo può essere somministrato in dose singola (50 g per un adulto, 1 g/kg peso corporeo per un bambino fino a 12 anni).

Diuresi alcalina, emodialisi e l'emoperfusione accelerano l'eliminazione del farmaco. Alcalinizzazione delle urine (250 mmol NaHCO₃, per tre ore) mentre si mantiene controllato il livello del pH urinario.

In caso di intossicazione grave, è preferibile l'emodialisi.

Altri sintomi devono essere trattati sintomaticamente.

Inoltre, potrebbe essere necessario ripristinare l'equilibrio idro-elettrolitico, riportare la termoregolazione alla normalità e aiutare la respirazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici: inibitori dell'aggregazione piastrinica esclusa l'eparina. Codice ATC: B01AC06.

L'acido acetilsalicilico inibisce l'attivazione piastrinica: bloccando la cicloossigenasi piastrinica per acetilazione, inibisce la sintesi del trombossano A₂, una sostanza attivatrice dei processi fisiologici, rilasciata dalle piastrine, che sembra avere un ruolo nelle complicanze delle lesioni aterosclerotiche. L'inibizione della sintesi di TXA₂ è irreversibile, perché i trombociti, che sono privi di nucleo, non sono in grado (mancando della capacità di sintetizzare proteine) di sintetizzare nuova cicloossigenasi, dopo che quella esistente è stata acetilata dall'acido acetilsalicilico.

Dosi ripetute tra 20 e 325 mg comportano un'inibizione dell'attività enzimatica tra 30 e 95%. A causa della natura irreversibile del legame, l'effetto persiste per tutta la durata della vita del trombocita (7-10 giorni). L'effetto inibitorio non si esaurisce durante il trattamento prolungato e l'attività enzimatica riprende gradualmente dopo rinnovamento delle piastrine da 24 a 48 ore dall'interruzione del trattamento.

L'acido acetilsalicilico prolunga il tempo di sanguinamento in media da circa il 50 al 100%, ma si possono osservare variazioni individuali.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg) a rilascio immediato, si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano o sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze legate all'estrapolazione di dati *ex vivo* sulla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso regolare di ibuprofene; e nessun effetto clinicamente rilevante può essere ritenuto probabile con l'uso occasionale di ibuprofene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente dall'apparato gastrointestinale. Il principale sito di assorbimento è il piccolo intestino prossimale. Tuttavia, una significativa porzione della dose è già idrolizzata ad acido salicilico nella parete intestinale durante il processo di assorbimento. Il grado di idrolisi è funzione della velocità di assorbimento.

Dopo l'assunzione di Acido Acetilsalicilico Teva Italia compresse gastroresistenti, i massimi livelli plasmatici di acido acetilsalicilico e di acido salicilico vengono raggiunti dopo circa 5 ore e 6 ore rispettivamente, se la somministrazione è stata effettuata a digiuno. Se le compresse vengono assunte

con il cibo, i massimi livelli plasmatici vengono raggiunti circa 3 ore più tardi rispetto all'assunzione a digiuno.

Distribuzione

Sia l'acido acetilsalicilico sia il principale metabolita, l'acido salicilico, sono ampiamente legati alle proteine plasmatiche, principalmente l'albumina, e si distribuiscono rapidamente nell'organismo. Il grado di legame con le proteine dell'acido salicilico dipende fortemente dalla concentrazione sia dell'acido salicilico che dell'albumina. Il volume di distribuzione dell'acido acetilsalicilico è di circa 0,16 l/kg di peso corporeo. L'acido salicilico diffonde lentamente nel liquido sinoviale, attraversa la barriera placentare e passa nel latte materno.

Biotrasformazione

L'acido acetilsalicilico è rapidamente metabolizzato ad acido salicilico con un'emivita di 15-30 minuti. L'acido salicilico è successivamente prevalentemente convertito in coniugati della glicina e dell'acido glucuronico e tracce di acido gentisico.

La cinetica di eliminazione dell'acido salicilico è dose-dipendente, poiché il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici. L'emivita di eliminazione quindi varia da 2-3 ore dopo la somministrazione di basse dosi, 12 ore dopo le dosi abitualmente usate in analgesia e fino a 15-30 ore dopo alte dosi terapeutiche o in caso di intossicazione.

Eliminazione

L'acido salicilico ed i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto attraverso i reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo pre-clinico di sicurezza dell'acido acetilsalicilico è ben documentato.

Negli studi sperimentali eseguiti sull'animale, i salicilati non hanno provocato danni ad organi diversi dai reni.

Negli studi sui ratti sono stati osservati effetti fetotossici e teratogeni con acido acetilsalicilico a dosi tossiche per la madre. La rilevanza clinica non è nota in quanto le dosi impiegate negli studi non-clinici sono molto superiori (almeno 7 volte) della dose massima raccomandata nelle indicazioni cardiovascolari approvate.

La mutagenicità e la carcinogenicità dell'acido acetilsalicilico sono state studiate largamente.

I risultati complessivi non mostrano segni di alcun potenziale mutagenico o carcinogenico negli studi su topi e ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Silice colloidale anidra
Acido stearico

Film di rivestimento:

Acido metacrilico – copolimero etil acrilato (1:1)
Polisorbato 80
Sodio laurilsolfato
Trietil citrato
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/Alluminio).

Confezioni:

Blister: 30 compresse gastroresistenti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 - Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042207011 "100 mg compresse gastroresistenti" - 30 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2013

Data del rinnovo più recente: 23 Settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO