

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACIDO ACETILSALICILICO ZENTIVA 1g polvere per soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACIDO ACETILSALICILICO ZENTIVA 1g polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene 1800 mg di Acetilsalicilato di lisina (equivalente a 1g di acido acetilsalicilico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Algie di diversa origine.
- Affezioni reumatiche.
- Stati febbrili.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

ACIDO ACETILSALICILICO ZENTIVA 1g polvere per soluzione orale

Adulti: secondo prescrizione medica.

In genere la dose consigliata è di 1 bustina per volta da ripetere fino a tre volte nella giornata.

Questi dosaggi possono essere superati in caso di trattamento intensivo di affezioni reumatiche.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

##### Modo di somministrazione

Versare la polvere in un bicchiere - Aggiungere acqua - Agitare qualche secondo e bere.

L'assunzione del prodotto deve avvenire a stomaco pieno, particolarmente quando sia necessario somministrare il prodotto stesso a dosi elevate o per periodi prolungati nel tempo.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) (cross-reattività)
- Anamnesi di asma indotta da somministrazione di acetilsalicilati o sostanze con attività simile, specialmente farmaci anti-infiammatori non steroidei
- Terzo trimestre di gravidanza (oltre le 24 settimane di gravidanza) (vedere paragrafo 4.6)
- Ulcera peptica attiva
- Qualsiasi malattia emorragica costituzionale o acquisita
- Rischio emorragico
- Insufficienza epatica grave
- Insufficienza renale grave (ClCr < 30 ml/min)
- Insufficienza cardiaca grave, non controllata
- Pazienti con mastocitosi pre-esistente, nei quali l'uso di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (incluso shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e

- vomito)
- Co-somministrazione con metotrexato utilizzato a dosi > 15 mg/settimana a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico, o a dosi analgesiche o antipiretiche (vedere paragrafo 4.5)
- Co-somministrazione di anticoagulanti orali con acido acetilsalicilico usato a dosi anti-infiammatorie, o a dosi analgesiche o antipiretiche e in pazienti con una storia di ulcere gastro-duodenali (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di questo medicinale è controindicato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a sedici anni.

Il medicinale è inoltre controindicato in corso di terapia diuretica intensiva in soggetti con diatesi emorragica, in corso di trattamenti con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo prodotto interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi, che sono partecipi di funzioni fisiologiche. Il farmaco, pertanto, richiede particolari precauzioni o se ne impone la esclusione dall'uso allorché nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, insufficienza cardiaca.

Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il farmaco può determinare in asmatici e soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente shock e altri fenomeni allergici.

L'impiego pre-operatorio può ostacolare l'emostasi intraoperatoria.

Questa specialità medicinale non deve essere utilizzata nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a 16 anni (controindicazioni vedere paragrafo 4.3).

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.

Se durante il trattamento compaiono vomito prolungato e profonda sonnolenza interrompere la somministrazione.

Impiegare con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata.

- In caso di cosomministrazione con altri medicinali, al fine di evitare qualsiasi rischio di sovradosaggio, verificare che l'acido acetilsalicilico sia assente dalla composizione degli altri medicinali.
- è stata osservata sindrome di Reye, una malattia molto rara e pericolosa per la vita, in bambini e adolescenti con segni di infezione virale (in particolare, varicella ed episodi simil-influenzali) che assumevano acido acetilsalicilico. Di conseguenza, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato a bambini e adolescenti in queste condizioni seguendo le avvertenze mediche, quando altri trattamenti hanno fallito. In caso di vomito persistente, disturbi della coscienza o comportamento anomalo, il trattamento con acido acetilsalicilico deve essere interrotto.
- Nei bambini di età inferiore ad un mese, la somministrazione di acido acetilsalicilico è giustificato solo in situazioni specifiche e su prescrizione medica.
- In caso di somministrazione a lungo termine di analgesici a dosi elevate, l'insorgenza di mal di testa non deve essere trattata con dosi più alte.
- L'uso regolare di analgesici, in particolare la combinazione di analgesici, può condurre a persistenti lesioni renali, con rischio di insufficienza renale.
- In pazienti affetti da deficit di G6PD, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato sotto controllo medico a causa del rischio di emolisi (vedere paragrafo 4.8).
- Il monitoraggio del trattamento deve essere rafforzato nei seguenti casi:
  - in pazienti con storia di ulcera gastrica o duodenale, o sanguinamento gastrointestinale, o gastrite
  - nei pazienti con insufficienza renale
  - nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata
  - nei pazienti con asma: il verificarsi di un attacco d'asma, in alcuni pazienti, può essere collegato ad una allergia ai farmaci anti-infiammatori non steroidei o all'acido acetilsalicilico, in questo caso, questo medicinale è controindicato (vedere paragrafo 4.3)
  - In pazienti con metrorragia o menorragia (rischio di aumentare il volume e la durata dei periodi mestruali)
- Sanguinamento o ulcere / perforazioni gastrointestinali possono verificarsi in qualsiasi momento

durante il trattamento, senza necessariamente la presenza di segni recenti o di una storia nel paziente. Il rischio relativo aumenta nei soggetti anziani, nei soggetti con un basso peso corporeo, e nei pazienti in trattamento con anticoagulanti o inibitori dell'aggregazione piastrinica (vedere paragrafo 4.5). In caso di sanguinamento gastrointestinale, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

- In considerazione dell'effetto inibitorio dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, che si verifica anche a dosi molto basse e che persiste per diversi giorni, il paziente deve essere avvertito del rischio di emorragia in caso di intervento chirurgico, anche di carattere minore (es. estrazione dei denti).
- A dosi analgesiche o antipiretiche, l'acido acetilsalicilico inibisce l'escrezione di acido urico, alle dosi usate in reumatologia (dosi anti-infiammatorie), l'acido acetilsalicilico ha un effetto uricosurico.
- A dosi elevate utilizzate in reumatologia (dosi anti-infiammatorie), i pazienti devono essere monitorati per la possibile insorgenza di sintomi di sovradosaggio. In caso di ronzio nelle orecchie, difficoltà uditiva o vertigini, le modalità di trattamento devono essere rivalutate. Nei bambini, si raccomanda di monitorare per salicilismo, specialmente all'inizio del trattamento.
- L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- L'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).
- In pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico e acetilsalicilato di lisina, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali. Pertanto deve essere prestata cautela in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico/acetilsalicilato di lisina o FANS e nicorandil (vedere paragrafo 4.5).
- I salicilati possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto, in caso di assunzione concomitante di levotiroxina e salicilati, i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).
- Il trattamento concomitante con levotiroxina e salicilati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).
- Nei pazienti che ricevono il vaccino contro la varicella l'uso di acido acetilsalicilico deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Popolazione pediatrica

Le bustine di polvere per soluzione orale da 1 g non sono idonee all'uso in bambini che pesano meno di 50 kg.

Ci sono evidenze che il farmaco, inibendo la sintesi di ciclo-ossigenasi/ prostaglandine, possa causare una riduzione della fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile alla sospensione del farmaco.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Diverse sostanze sono coinvolte nelle interazioni a causa delle loro proprietà di inibire l'aggregazione piastrinica:

Abciximab, acido acetilsalicilico, clopidogrel, epoprostenolo, eptifibatide, iloprost e iloprost trometamolo, ticlopidina e tirofiban.

L'uso di differenti inibitori dell'aggregazione piastrinica aumenta il rischio di sanguinamento, così come la loro combinazione con le molecole di eparina o affini, anticoagulanti orali o con altri trombolitici, e questa possibilità deve essere presa in considerazione, mantenendo un regolare monitoraggio clinico.

Combinazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3):

- Metotrexato a dosi > 15 mg / settimana a dosi anti-infiammatorie o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumentata tossicità del metotrexato, in particolare tossicità

ematologica (a causa della riduzione della clearance renale di metotrexato da parte dell'acido acetilsalicilico).

- Anticoagulanti orali a dosi anti-infiammatorie o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico e nei pazienti con storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia.

#### Associazioni non raccomandate:

- anticoagulanti orali a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico e nei pazienti senza storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia.
- anticoagulanti orali a dosi di acido acetilsalicilico utilizzato per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e nei pazienti con storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia. Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico, o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumento del rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali.
- eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) e eparine non frazionate a dosi terapeutiche in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), indipendentemente dalla dose di eparina, e per le dosi anti-infiammatorie o per dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumento del rischio di emorragia (inibizione dell'aggregazione piastrinica e lesione della mucosa gastroduodenale da parte dell'acido acetilsalicilico). Deve essere somministrato un altro medicinale anti-infiammatorio o un altro analgesico o antipiretico.
- Clopidogrel (oltre alle indicazioni approvate per questa combinazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta): aumento del rischio di emorragia. Se la co-somministrazione non può essere evitata, il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Uricosurici (benzbromarone, probenecid): riduzione dell'effetto uricosurico a causa della competizione per l'eliminazione di acido urico nei tubuli renali.
- Ticlopidina: aumento del rischio di emorragia. Se la co-somministrazione non può essere evitata, il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Glucocorticoidi (tranne la terapia sostitutiva con idrocortisone) per dosi antinfiammatorie dell'acido acetilsalicilico: aumentato rischio di emorragia.
- Pemetrexed in pazienti con lieve o moderata insufficienza renale (clearance della creatinina tra 45 ml / min e 80 ml / min): Aumento del rischio di tossicità del pemetrexed (a causa della ridotta clearance renale di pemetrexed da parte dell'acido acetilsalicilico) a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico.

#### Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

- Acetazolamide: si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di salicilati e acetazolamide poiché esiste un maggior rischio di acidosi metabolica.
- Levotiroxina: i salicilati, possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).
- Acido valproico: la somministrazione concomitante di salicilati e acido valproico può causare una riduzione del legame dell'acido valproico con le proteine e l'inibizione del metabolismo dell'acido valproico con conseguente aumento dei livelli sierici di acido valproico totale e libero. I livelli di valproato devono essere monitorati attentamente durante la somministrazione concomitante.
- Diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico o dosi analgesiche e antipiretiche di acido acetilsalicilico: insufficienza renale acuta si può verificare in pazienti disidratati a causa della ridotta velocità di filtrazione glomerulare secondaria alla diminuzione della sintesi delle prostaglandine renali. Inoltre può verificarsi la riduzione dell'effetto antipertensivo. Assicurarsi che il paziente sia idratato e che la funzionalità renale sia controllata all'inizio del trattamento.
- Metotrexato a dosaggi  $\leq 15$  mg / settimana a dosi anti-infiammatorie, o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumento della tossicità del metotrexato, in particolare la tossicità ematologica (a causa della riduzione della clearance renale di metotrexato da parte dell'acido acetilsalicilico). La conta delle cellule ematiche deve essere controllata settimanalmente

durante le prime settimane di somministrazione concomitante. Occorre un attento monitoraggio nei pazienti con insufficienza renale (anche lieve), così come nei pazienti anziani.

- Metotrexato a dosi > 15 mg a dosi di acido acetilsalicilico utilizzato per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumento della tossicità del metotrexato, in particolare tossicità ematologica (a causa della riduzione della clearance renale di metotrexato da parte dell'acido acetilsalicilico). La conta delle cellule ematiche deve essere controllata settimanalmente durante le prime settimane di somministrazione. Occorre un attento monitoraggio nei pazienti con insufficienza renale (anche lieve), così come nei pazienti anziani.
- Metamizolo: il metamizolo quando assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico può ridurne l'effetto sull'aggregazione piastrinica.
- Clopidogrel (nelle indicazioni approvate per questa combinazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta): aumento del rischio di emorragia. Il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Topici gastrointestinali, antiacidi e carbone: aumentata escrezione renale di acido acetilsalicilico a causa di alcalinizzazione delle urine. Si raccomanda di somministrare i topici gastrointestinali e gli antiacidi almeno a 2 ore di distanza dall'acido acetilsalicilico.
- Pemetrexed in pazienti con funzione renale normale: aumento del rischio di tossicità da pemetrexed (a causa della ridotta clearance renale di pemetrexed da parte dell'acido acetilsalicilico) a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico. La funzione renale deve essere monitorata.
- Eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) e eparine non frazionate, a dosi preventive in pazienti al di sotto dei 65 anni di età: la co-somministrazione di farmaci che agiscono a diversi livelli di emostasi aumenta il rischio di emorragia. Pertanto, nei pazienti con meno di 65 anni di età, la co-somministrazione di eparine a dosi preventive (o molecole affini), e di acido acetilsalicilico, a prescindere dalla dose, deve essere valutata, mantenendo il monitoraggio clinico e il monitoraggio di laboratorio, quando necessario.
- Eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) e eparine non frazionate a dosi terapeutiche o in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), indipendentemente dalla dose di eparina, e per dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumento del rischio di emorragia (inibizione dell'aggregazione piastrinica e lesione della mucosa gastroduodenale da parte dell'acido acetilsalicilico).
- Trombolitici: aumentato rischio di emorragia.
- Anticoagulanti orali a dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumentato rischio di emorragia.
- Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) con dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumento del rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali.
- Potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica: a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto al potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica, la somministrazione concomitante di farmaci associati a rischio di sanguinamento deve essere intrapresa con cautela.
- *Nicorandil*: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico e acetilsalicilato di lisina, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).
- Glucocorticoidi (tranne idrocortisone per terapia sostitutiva) per dosi analgesiche ed antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumentato rischio di emorragia.
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina): aumento del rischio di emorragia.
- I dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire l'effetto di aspirina a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, i limiti di tali dati e le incertezze riguardanti l'estrapolazione dei dati ex vivo alla situazione clinica implica che nessuna conclusione certa può essere fatta per l'uso regolare di ibuprofene, e nessun effetto clinicamente rilevante è considerato probabile per l'utilizzo occasionale di ibuprofene.
- Vaccino contro la varicella: si raccomanda di non somministrare salicilati ai pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione contro la varicella per un periodo di sei settimane dopo la vaccinazione. Casi di sindrome di Reye si sono verificati a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da

varicella.

- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale in particolare in quei pazienti che presentano fattori di rischio di disfunzione renale. Pertanto se tenofovir disoproxil viene cosomministrato con un FANS, si deve monitorare in modo adeguato la funzionalità renale.
- Alcool: quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico l'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state rilevate interazioni tra il medicinale e test di laboratorio o tra il medicinale e alimenti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

- Basse dosi inferiori a 100 mg/die

Gli studi clinici indicano che l'acido acetilsalicilico a dosi inferiori a 100 mg/die sembra essere sicuro ostetrico solo in casi ostetrici estremamente limitati che richiedono un monitoraggio specialistico.

- Dosi tra 100 e 500 mg/die

Ci sono insufficienti dati clinici relativi all'uso di acido acetilsalicilico a dosi tra 100 mg/die e 500 mg/die. Quindi, le raccomandazioni di seguito riportate per le dosi di 500 mg/die e oltre si applicano anche a questo range di dosaggio (vedere paragrafo sottostante).

- Dosi di 500 mg/die ed oltre

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante le prime 24 settimane di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se l'acido acetilsalicilico è usato da una donna in attesa di concepimento o durante le prime 24 settimane di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Oltre le 24 settimane di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios.

Alla fine della gravidanza, la madre e il neonato possono presentare:

- prolungamento del tempo di sanguinamento a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica, che può manifestarsi anche dopo la somministrazione di dosi molto basse di acido acetilsalicilico,
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (dopo le 24 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.3).

Nelle donne in stato di gravidanza od allattamento il prodotto va usato in caso di necessità e sotto il diretto controllo del medico.

### Allattamento

L'acido acetilsalicilico passa nel latte materno: l'acido acetilsalicilico non è quindi raccomandato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.4).

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

Non sono stati osservati effetti di Acido Acetilsalicilico Zentiva 1g sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze non possono essere definite sulla base dei dati disponibili. Pertanto le frequenze sono elencate come "non note".

##### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, porpora, ecc) con un aumento del tempo di sanguinamento.

Il rischio di sanguinamento può persistere per 4-8 giorni dopo l'interruzione di acido acetilsalicilico. Esso può causare un aumentato rischio di emorragia in caso di intervento chirurgico. Possono anche verificarsi emorragia intracranica e gastrointestinale. L'emorragia intracranica può essere fatale, specialmente quando il farmaco è somministrato agli anziani.

Trombocitopenia.

Anemia emolitica in pazienti affetti da deficit di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD) (vedere paragrafo 4.4).

Pancitopenia, citopenia bilineare, anemia aplastica, insufficienza midollare, agranulocitosi, neutropenia, leucopenia.

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, asma, angioedema

##### **Patologie del sistema nervoso**

Mal di testa, vertigini, sensazione di perdita dell'udito, tinnito, che di solito sono indicativi di un sovradosaggio.

Emorragia intracranica

##### **Patologie cardiache:**

Sindrome di Kounis nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

##### **Patologie vascolari:**

Non nota: emorragia potenzialmente fatale, vasculite compresa la porpora di Schönlein-Henoch.

##### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

L'uso cronico può determinare edema polmonare non cardiogeno che può verificarsi anche nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

##### **Patologie gastrointestinali**

Patologie del tratto gastrointestinale superiore:

esofagite, duodenite erosiva, gastrite erosiva, ulcera esofagea , perforazione.

Patologie del tratto gastrointestinale inferiore:

ulcere dell'intestino tenue (digiuno e ileo) e del crasso (colon e retto), colite e perforazione intestinale. Queste reazioni possono essere associate o meno ad emorragia e possono verificarsi a qualunque dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi di allerta o con anamnesi di eventi gastrointestinali gravi.

Pancreatite acuta nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Dolore addominale

emorragia gastrointestinale occulta o conclamata (ematemesi, melena, ecc) con conseguente anemia da

carenza di ferro. Il rischio di sanguinamento è dose-dipendente. Ulcere e perforazioni gastriche.

**Patologie epatobiliari**  
Aumento degli enzimi epatici, danno epatico, soprattutto epatocellulare, epatite cronica.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**  
Orticaria, reazioni cutanee, eruzioni fisse.

#### **Patologie renali e urinarie**

Non nota: insufficienza renale.

Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta.

#### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Non nota: ematospermia

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**  
Sindrome di Reye (vedere paragrafo 4.4).  
Edema associato a dosi elevate di acido acetilsalicilico.

#### **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 all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. Per l'acido acetilsalicilico le dosi tossiche sono comprese tra 200 mg/kg e 300 mg/kg per os.

In casi di sovradosaggio acuto e cronico con acido acetilsalicilico può verificarsi edema polmonare non cardiogeno pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di sovradosaggio è importante nei soggetti anziani e in particolare nei bambini piccoli (sovradosaggio terapeutico o, più frequentemente, intossicazione accidentale), dove può essere fatale.

Il sovradosaggio con salicilati, in particolare nei bambini piccoli, può portare a grave ipoglicemia e ad intossicazione potenzialmente fatale.

#### **Sintomi**

Avvelenamento moderato:  
ronzii auricolari, sensazione di riduzione dell'acutezza uditiva, cefalea e vertigini sono indicativi di sovradosaggio e possono essere controllati da una riduzione del dosaggio.

Avvelenamento grave:  
febbre, iperventilazione, chetosi, alcalosi respiratoria, acidosi metabolica, coma, collasso cardiovascolare, insufficienza respiratoria, grave ipoglicemia.

Nei bambini, un sovradosaggio può essere fatale ad un dosaggio ridotto a 100 mg / kg in una singola assunzione.

**Gestione delle emergenze**

- Immediato trasferimento in una unità ospedaliera specializzata
- Lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo
- Controllo dell'equilibrio acido-base
- Alcalinizzazione delle urine con monitoraggio del pH delle urine
- Emodialisi nei casi di avvelenamento grave
- Trattamento sintomatico



## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici ed antipiretici; codice ATC: N02BA01

Dati sperimentali suggeriscono che ibuprofene può inibire l'effetto 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), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### *Assorbimento*

L'acetilsalicilato di lisina (ASL) è un sale idrosolubile dell'acido acetilsalicilico; la sua solubilità in acqua è superiore al 40% p/v, mentre il semplice acido acetilsalicilico presenta una solubilità pari allo 0,3% p/v.

Esso mantiene invariate le proprietà terapeutiche dell'acido acetilsalicilico e grazie alla solubilità dell'acetilsalicilato di lisina, usato per via orale, è assorbito velocemente dalla mucosa digestiva così che possono ottenersi effetti più rapidi ed una migliore tolleranza gastrica.

L'assorbimento dell'acetilsalicilato di lisina dopo somministrazione orale è rapido (3 volte superiore a quello dell'acido acetilsalicilico a 10 minuti dall'assunzione).

#### *Distribuzione*

Dopo 30 minuti le salicemie ottenute con ACIDO ACETILSALICILICO ZENTIVA sono doppie rispetto a quelle prodotte dall'acido acetilsalicilico e permangono nettamente superiori anche dopo un'ora.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: nel topo e nel ratto la DL 50 è superiore a 2200 mg/kg per os e a 1660 mg/kg i.p.

Tossicità cronica: nel ratto dosi di 400 mg/kg/die/os e 200 mg/kg/die/s.c. per 15 settimane non hanno indotto modificazioni dei parametri bioumorali né alterazioni macroscopiche e microscopiche dei vari organi e parenchimi.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina, aroma mandarino, ammonio glicirrizato.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale a temperatura inferiore a 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*Acido Acetilsalicilico Zentiva 1g polvere per soluzione orale*  
20 bustine di accoppiato per polveri a base di polietilene ed alluminio.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale L. Bodio, 37/B  
IT-20158 Milano

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Acido Acetilsalicilico Zentiva 1g polvere per soluzione orale, 20 bustine - AIC: 022619100

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 5 settembre 1972  
Data del rinnovo: 1 giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACIDO ACETILSALICILICO ZENTIVA 500 mg polvere per soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACIDO ACETILSALICILICO ZENTIVA 500 mg polvere per soluzione orale

Ogni bustina contiene: 900 mg di acetilsalicilato di lisina (equivalente a 500 mg di acido acetilsalicilico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sintomatica degli stati febbrili, dei dolori di diversa origine, dei dolori reumatici e muscolari.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti:

1-2 bustine per volta da ripetere fino a tre volte nella giornata. Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

##### Modo di somministrazione

Versare la polvere in un bicchiere - Aggiungere acqua - Agitare qualche secondo e bere.

L'assunzione del prodotto deve avvenire a stomaco pieno, particolarmente quando sia necessario somministrare il prodotto a dosi elevate o per periodi prolungati nel tempo.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) (cross-reattività)
- Anamnesi di asma indotta da somministrazione di acetilsalicilati o sostanze con attività simile, specialmente farmaci anti-infiammatori non steroidei
- Terzo trimestre di gravidanza (oltre le 24 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.6)

- Ulcera peptica attiva
- Qualsiasi malattia emorragica costituzionale o acquisita
- Rischio emorragico
- Insufficienza epatica grave
- Insufficienza renale grave (ClCr < 30ml/min)
- Insufficienza cardiaca grave, non controllata
- Pazienti con mastocitosi pre-esistente, nei quali l'uso di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (incluso shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito).
- Co-somministrazione di metotrexato utilizzato a dosi > 15 mg/settimana con acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie, o a dosi analgesiche o antipiretiche (vedere paragrafo 4.5)
- Co-somministrazione di anticoagulanti orali con acido acetilsalicilico usato a dosi anti-infiammatorie, o a dosi analgesiche o antipiretiche e in pazienti con una storia di ulcere gastro-duodenali (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di questo medicinale è controindicato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a sedici anni.

Il medicinale è inoltre controindicato in corso di terapia diuretica intensiva, in soggetti con diatesi emorragica, in corso di trattamenti con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Questo medicinale interferisce con la sintesi delle prostaglandine e di loro importanti intermedi, che sono partecipi di funzioni fisiologiche.

Il medicinale, pertanto, richiede particolari precauzioni o se ne impone la esclusione dall'uso allorché nel paziente siano presenti le seguenti condizioni: stati di ipoperfusione del rene, malattie renali, insufficienza cardiaca, cirrosi epatica o epatiti gravi.

Per l'interazione con il metabolismo dell'acido arachidonico, il medicinale può determinare in asmatici e soggetti predisposti, crisi di broncospasmo ed eventualmente shock e altri fenomeni allergici.

L'impiego pre-operatorio può ostacolare l'emostasi intraoperatoria.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

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

Se durante il trattamento compaiono vomito prolungato e profonda sonnolenza interrompere la somministrazione.

Impiegare con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata.

- In caso di cosomministrazione con altri medicinali, al fine di evitare qualsiasi rischio di sovradosaggio, verificare che l'acido acetilsalicilico sia assente dalla composizione degli altri medicinali.
- E' stata osservata sindrome di Reye, una malattia molto rara e pericolosa per la vita, in bambini e adolescenti con segni di infezione virale (in particolare, varicella ed episodi simil-influenzali) che assumevano acido acetilsalicilico. Di conseguenza, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato a bambini e adolescenti in queste condizioni seguendo le avvertenze mediche, quando altri trattamenti hanno fallito. In caso di vomito persistente, disturbi della coscienza o comportamento anomalo, il trattamento con acido acetilsalicilico deve essere interrotto.
- Nei bambini di età inferiore ad un mese, la somministrazione di acido acetilsalicilico è giustificato solo in situazioni specifiche e su prescrizione medica.
- In caso di somministrazione a lungo termine di analgesici a dosi elevate, l'insorgenza di mal di testa non deve essere trattata con dosi più alte.
- L'uso regolare di analgesici, in particolare la combinazione di analgesici, può condurre a persistenti lesioni renali, con rischio di insufficienza renale.
- In pazienti affetti da deficit di G6PD, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato sotto controllo medico a causa del rischio di emolisi (vedere paragrafo 4.8).
- Il monitoraggio del trattamento deve essere rafforzato nei seguenti casi:

- in pazienti con storia di ulcera gastrica o duodenale, o sanguinamento gastrointestinale, o gastrite
- nei pazienti con insufficienza renale
- nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata
- nei pazienti con asma: il verificarsi di un attacco d'asma, in alcuni pazienti, può essere collegato ad una allergia ai farmaci anti-infiammatori non steroidei o all'acido acetilsalicilico, in questo caso, questo medicinale è controindicato (vedere paragrafo 4.3)
- In pazienti con metrorragia o menorragia (rischio di aumentare il volume e la durata dei periodi mestruali)
- Sanguinamento o ulcere / perforazioni gastrointestinali possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, senza necessariamente la presenza di segni recenti o di una storia nel paziente. Il rischio relativo aumenta nei soggetti anziani, nei soggetti con un basso peso corporeo, e nei pazienti in trattamento con anticoagulanti o inibitori dell'aggregazione piastrinica (vedere paragrafo 4.5). In caso di sanguinamento gastrointestinale, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.
- In considerazione dell'effetto inibitorio dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, che si verifica anche a dosi molto basse e che persiste per diversi giorni, il paziente deve essere avvertito del rischio di emorragia in caso di intervento chirurgico, anche di carattere minore (es. estrazione dei denti).
- A dosi analgesiche o antipiretiche, l'acido acetilsalicilico inibisce l'escrezione di acido urico, alle dosi usate in reumatologia (dosi anti-infiammatorie), l'acido acetilsalicilico ha un effetto uricosurico.
- A dosi elevate utilizzate in reumatologia (dosi anti-infiammatorie), i pazienti devono essere monitorati per la possibile insorgenza di sintomi di sovradosaggio. In caso di ronzio nelle orecchie, difficoltà uditiva o vertigini, le modalità di trattamento devono essere rivalutate. Nei bambini, si raccomanda di monitorare per salicilismo, specialmente all'inizio del trattamento.
- L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- L'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).
- In pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico e acetilsalicilato di lisina, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali. Pertanto deve essere prestata cautela in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico/acetilsalicilato di lisina o FANS e nicorandil (vedere paragrafo 4.5).
- I salicilati possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto, in caso di assunzione concomitante di levotiroxina e salicilati, i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).
- Il trattamento concomitante con levotiroxina e salicilati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).
- Nei pazienti che ricevono il vaccino contro la varicella l'uso di acido acetilsalicilico deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Popolazione pediatrica

Le bustine di polvere per soluzione orale da 500 mg non sono idonee all'uso in bambini che pesano meno di 30 kg nelle indicazioni analgesiche e antipiretiche, e bambini che pesano meno di 20 kg nelle indicazioni anti-infiammatorie (reumatiche).

Ci sono evidenze che il farmaco, inibendo la sintesi di ciclo-ossigenasi/ prostaglandine, possa causare una riduzione della fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile alla sospensione del farmaco.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Diverse sostanze sono coinvolte nelle interazioni a causa delle loro proprietà di inibire l'aggregazione piastrinica:

Abciximab, acido acetilsalicilico, clopidogrel, eprostenolo, eptifibatide, iloprost e iloprost trometamolo, ticlopidina e tirofiban.  
L'uso di differenti inibitori dell'aggregazione piastrinica aumenta il rischio di sanguinamento, così come la loro combinazione con eparina o molecole affini, anticoagulanti orali o con altri trombolitici, e questa possibilità deve essere presa in considerazione, mantenendo un regolare monitoraggio clinico.

Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3):

- Metotrexato a dosi > 15 mg / settimana a dosi anti-infiammatorie o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumentata tossicità del metotrexato, in particolare tossicità ematologica (a causa della riduzione della clearance renale di metotrexato da parte dell'acido acetilsalicilico).
- Anticoagulanti orali a dosi anti-infiammatorie, o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico e nei pazienti con storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia.

Associazioni non raccomandate:

- anticoagulanti orali a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico e nei pazienti senza storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia.
- anticoagulanti orali a dosi di acido acetilsalicilico utilizzato per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e nei pazienti con storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia. Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico, o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumento del rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali.
- eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) e eparine non frazionate a dosi terapeutiche in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), indipendentemente dalla dose di eparina, e per le dosi anti-infiammatorie o per dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumento del rischio di emorragia (inibizione dell'aggregazione piastrinica e lesione della mucosa gastroduodenale da parte dell'acido acetilsalicilico). Deve essere somministrato un altro medicinale anti-infiammatorio o un altro analgesico o antipiretico.
- Clopidogrel (oltre alle indicazioni approvate per questa combinazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta): aumento del rischio di emorragia. Se la co-somministrazione non può essere evitata, il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Uricosurici (benzbromarone, probenecid): riduzione dell'effetto uricosurico a causa della competizione per l'eliminazione di acido urico nei tubuli renali.
- Ticlopidina: aumento del rischio di emorragia. Se la co-somministrazione non può essere evitata, il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Glucocorticoidi (tranne la terapia sostitutiva con idrocortisone) per dosi antinfiammatorie dell'acido acetilsalicilico: aumentato rischio di emorragia.
- Pemetrexed in pazienti con lieve o moderata insufficienza renale (clearance della creatinina tra 45 ml / min e 80 ml / min): Aumento del rischio di tossicità del pemetrexed (a causa della ridotta clearance renale di pemetrexed da parte dell'acido acetilsalicilico) a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

- Acetazolamide: si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di salicilati e acetazolamide poiché esiste un maggior rischio di acidosi metabolica.
- Levotiroxina: i salicilati, possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).
- Acido valproico: la somministrazione concomitante di salicilati e acido valproico può causare una riduzione del legame dell'acido valproico con le proteine e l'inibizione del metabolismo dell'acido valproico con conseguente aumento dei livelli sierici di acido valproico totale e libero. I livelli di valproato devono essere monitorati attentamente durante la somministrazione concomitante.
- Diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e antagonisti del

recettore dell'angiotensina II a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico o dosi analgesiche e antipiretiche di acido acetilsalicilico: insufficienza renale acuta si può verificare in pazienti disidratati a causa della ridotta velocità di filtrazione glomerulare secondaria alla diminuzione della sintesi delle prostaglandine renali. Inoltre può verificarsi la riduzione dell'effetto antipertensivo. Assicurarsi che il paziente sia idratato e che la funzionalità renale sia controllata all'inizio del trattamento.

- Metotrexato a dosaggi  $\leq 15$  mg / settimana a dosi anti-infiammatorie, o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumento della tossicità del metotrexato, in particolare la tossicità ematologica (a causa della riduzione della clearance renale di metotrexato da parte dell'acido acetilsalicilico). La conta delle cellule ematiche deve essere controllata settimanalmente durante le prime settimane di somministrazione concomitante. Occorre un attento monitoraggio nei pazienti con insufficienza renale (anche lieve), così come nei pazienti anziani.
- Metotrexato a dosi  $> 15$  mg a dosi di acido acetilsalicilico utilizzato per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumento della tossicità del metotrexato, in particolare tossicità ematologica (a causa della riduzione della clearance renale di metotrexato da parte dell'acido acetilsalicilico). La conta delle cellule ematiche deve essere controllata settimanalmente durante le prime settimane di co-somministrazione. Occorre un attento monitoraggio nei pazienti con insufficienza renale (anche lieve), così come nei pazienti anziani.
- Metamizolo: il metamizolo quando assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico può ridurne l'effetto sull'aggregazione piastrinica.
- Clopidogrel (nelle indicazioni approvate per questa combinazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta): aumento del rischio di emorragia. Il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Topici gastrointestinali, antiacidi e carbone: aumentata escrezione renale di acido acetilsalicilico a causa di alcalinizzazione delle urine. Si raccomanda di somministrare i topici gastrointestinali e gli antiacidi almeno a 2 ore di distanza dall'acido acetilsalicilico.
- Pemetrexed in pazienti con funzione renale normale: aumento del rischio di tossicità da pemetrexed (a causa della ridotta clearance renale di pemetrexed da parte dell'acido acetilsalicilico) a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico. La funzione renale deve essere monitorata.
- Eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) e eparine non frazionate, a dosi preventive in pazienti al di sotto dei 65 anni di età: la co-somministrazione di farmaci che agiscono a diversi livelli di emostasi aumenta il rischio di emorragia. Pertanto, nei pazienti con meno di 65 anni di età, la co-somministrazione di eparine a dosi preventive (o molecole affini), e di acido acetilsalicilico, a prescindere dalla dose, deve essere valutata, mantenendo il monitoraggio clinico e il monitoraggio di laboratorio, quando necessario.
- Eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) e eparine non frazionate a dosi terapeutiche o in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), indipendentemente dalla dose di eparina, e per dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumento del rischio di emorragia (inibizione dell'aggregazione piastrinica e lesione della mucosa gastroduodenale da parte dell'acido acetilsalicilico).
- Trombolitici: aumentato rischio di emorragia.
- Anticoagulanti orali a dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumentato rischio di emorragia.
- Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) con dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumento del rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali.
- Potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica:  
a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto al potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica, la somministrazione concomitante di farmaci associati a rischio di sanguinamento deve essere intrapresa con cautela.
- *Nicorandil*: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico e acetilsalicilato di lisina, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).
- Glucocorticoidi (tranne idrocortisone per terapia sostitutiva) per dosi analgesiche ed antipiretiche di acido acetilsalicilico: aumentato rischio di emorragia.
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina): aumento del rischio di emorragia.

- I dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire l'effetto di aspirina a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, i limiti di tali dati e le incertezze riguardanti l'estrapolazione dei dati ex vivo alla situazione clinica implica che nessuna conclusione certa può essere fatta per l'uso regolare di ibuprofene, e nessun effetto clinicamente rilevante è considerato probabile per l'utilizzo occasionale di ibuprofene.
- Vaccino contro la varicella: si raccomanda di non somministrare salicilati ai pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione contro la varicella per un periodo di sei settimane dopo la vaccinazione. Casi di sindrome di Reye si sono verificati a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da varicella.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale in particolare in quei pazienti che presentano fattori di rischio di disfunzione renale. Pertanto se tenofovir disoproxil viene cosomministrato con un FANS, si deve monitorare in modo adeguato la funzionalità renale.
- Alcool: quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico l'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state rilevate interazioni tra il medicinale e test di laboratorio o tra il medicinale e alimenti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### *Gravidanza*

- Basse dosi inferiori a 100 mg/die

Gli studi clinici indicano che l'acido acetilsalicilico a dosi inferiori a 100 mg/die sembra essere sicuro solo in casi ostetrici estremamente limitati che richiedono un monitoraggio specialistico.

- Dosi tra 100 e 500 mg/die

Ci sono insufficienti dati clinici relativi all'uso di acido acetilsalicilico a dosi tra 100 mg/die e 500 mg/die. Quindi, le raccomandazioni di seguito riportate per le dosi di 500 mg/die e oltre si applicano anche a questo range di dosaggio (vedere paragrafo sottostante).

- Dosi di 500 mg/die ed oltre

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante le prime 24 settimane di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se l'acido acetilsalicilico è usato da una donna in attesa di concepimento o durante le prime 24 settimane di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Oltre le 24 settimane di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios.

Alla fine della gravidanza la madre e il neonato possono presentare:

- prolungamento del tempo di sanguinamento a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica, che può manifestarsi anche dopo la somministrazione di dosi molto basse di acido acetilsalicilico,
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.



Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (dopo le 24 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.3).

#### Allattamento

L'acido acetilsalicilico passa nel latte materno: l'acido acetilsalicilico non è quindi raccomandato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.4).

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

Non sono stati osservati effetti di Acido Acetilsalicilico Zentiva 500 mg sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze non possono essere definite sulla base dei dati disponibili. Pertanto le frequenze sono elencate come "non note".

**Patologie del sistema emolinfopoietico**  
sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, porpora, ecc) con un aumento del tempo di sanguinamento.

Il rischio di sanguinamento può persistere per 4-8 giorni dopo l'interruzione di acido acetilsalicilico. Esso può causare un aumentato rischio di emorragia in caso di intervento chirurgico. Possono anche verificarsi emorragia intracranica e gastrointestinale. L'emorragia intracranica può essere fatale, specialmente quando il farmaco è somministrato agli anziani.

Trombocitopenia.

Anemia emolitica in pazienti affetti da deficit di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD) (vedere paragrafo 4.4)

Pancitopenia, citopenia bilineare, anemia aplastica, insufficienza midollare, agranulocitosi, neutropenia, leucopenia.

**Disturbi del sistema immunitario**  
Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, asma, angioedema

**Patologie del sistema nervoso**  
Mal di testa, vertigini, sensazione di perdita dell'udito, tinnito, che di solito sono indicativi di un sovradosaggio.  
Emorragia intracranica.

#### Patologie cardiache:

Sindrome di Kounis nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

#### Patologie vascolari:

Non nota: emorragia potenzialmente fatale, vasculite compresa la [Porpora di Schönlein-Henoch](#).

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

L'uso cronico può determinare edema polmonare non cardiogeno che può verificarsi anche nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

**Patologie gastrointestinali**

Patologie del tratto gastrointestinale superiore:  
esofagite, duodenite erosiva, gastrite erosiva, ulcera esofagea , perforazione.

Patologie del tratto gastrointestinale inferiore:

ulcere dell' intestino tenue (digiuno e ileo) e del crasso (colon e retto), colite e perforazione intestinale. Queste reazioni possono essere associate o meno ad emorragia e possono verificarsi a qualunque dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi di allerta o con anamnesi di eventi gastrointestinali gravi.

Pancreatite acuta nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Dolore addominale  
emorragia gastrointestinale occulta o conclamata (ematemesi, melena, ecc) con conseguente anemia da carenza di ferro. Il rischio di sanguinamento è dose-dipendente. Ulcere e perforazioni gastriche.

**Patologie epatobiliari**  
Aumento degli enzimi epatici, danno epatico, soprattutto epatocellulare, epatite cronica.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**  
Orticaria, reazioni cutanee, eruzioni fisse.

**Patologie renali e urinarie**  
Non nota: insufficienza renale.  
Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta.

**Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**  
Non nota: ematospermia

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**  
Sindrome di Reye (vedere paragrafo 4.4)  
Edema associato a dosi elevate di acido acetilsalicilico.

#### **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](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. Per l'acido acetilsalicilico le dosi tossiche sono comprese tra 200 mg/kg e 300 mg/kg per os.

In casi di sovradosaggio acuto e cronico con acido acetilsalicilico può verificarsi edema polmonare non cardiogeno pericoloso per la vita. (vedere paragrafo 4.8 )

Il rischio di sovradosaggio è importante nei soggetti anziani e in particolare nei bambini piccoli (sovradosaggio terapeutico o, più frequentemente, intossicazione accidentale), dove può essere fatale.

Il sovradosaggio con salicilati, in particolare nei bambini piccoli, può portare a grave ipoglicemia e ad intossicazione potenzialmente fatale.

Nei bambini, un sovradosaggio può essere fatale ad un dosaggio ridotto a 100 mg/kg in una singola assunzione.

#### **Sintomi**

Avvelenamento moderato:  
ronzii auricolari, sensazione di riduzione dell'acutezza uditiva, cefalea e vertigini sono indicativi di sovradosaggio e possono essere controllati da una riduzione del dosaggio.

Avvelenamento grave:  
febbre, iperventilazione, chetosi, alcalosi respiratoria, acidosi metabolica, coma, collasso cardiovascolare, insufficienza respiratoria, grave ipoglicemia.

Nei bambini, un sovradosaggio può essere fatale ad un dosaggio ridotto a 100 mg / kg in una singola assunzione.

**Gestione delle emergenze**

- Immediato trasferimento in una unità ospedaliera specializzata
- Lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo
- Controllo dell'equilibrio acido-base
- Alcalinizzazione delle urine con monitoraggio del pH delle urine
- Emodialisi nei casi di avvelenamento grave
- Trattamento sintomatico

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri analgesici e antipiretici  
Codice ATC: N02BA01

#### Meccanismo d'azione

Dal punto di vista terapeutico l'acetilsalicilato di lisina è considerato come una semplice variante farmaceutica dell'acido acetilsalicilico realizzata con lo scopo di aumentarne notevolmente la solubilità in acqua. Nell'organismo umano, l'acido acetilsalicilico blocca la produzione delle prostaglandine e dei trombossani tramite acetilazione irreversibile dell'enzima cicloossigenasi.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

L'assorbimento dell'acetilsalicilato di lisina dopo somministrazione orale è rapido (3 volte superiore a quello dell'acido acetilsalicilico a 10 minuti dall'assunzione).

#### Distribuzione

Dopo 30 minuti le salicemie ottenute con ACIDO ACETILSALICILICO ZENTIVA 500 mg sono doppie rispetto a quelle prodotte dall'acido acetilsalicilico e permangono nettamente superiori anche dopo un'ora.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: nel topo e nel ratto la DL 50 è superiore a 2200 mg/kg per os e a 1660 mg/kg i.p.

Tossicità cronica: nel ratto dosi di 400 mg/kg/die/os e 200 mg/kg/die/s.c. per 15 settimane non hanno indotto modificazioni dei parametri bioumorali né alterazioni macroscopiche e microscopiche dei vari organi e parenchimi.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina - aroma mandarino - ammonio glicirizzato.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale a temperatura inferiore a 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine di accoppiato per polveri a base di polietilene ed alluminio.  
Confezione da 20 bustine.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zentiva Italia S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

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

Acido Acetilsalicilico Zentiva 500 mg polvere per soluzione orale, 20 bustine      AIC:022619086

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 5 settembre 1972

Data del rinnovo: 1 giugno 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**