

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alupirin 75 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține acid acetilsalicilic 75 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 31 mg, sodiu.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1 .

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția secundară a infarctului miocardic.

Reducerea riscului de infarct miocardic la pacienții cu angină pectorală sau factori de risc multipli, cum sunt: hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, fumat, diabet zaharat și antecedente familiale. Pentru menținerea revascularizării după angioplastie și by-pass coronarian (PTCA, CABG).

Prevenție secundară a accidentelor cerebrale ischemice tranzitorii (AIT) și infarct cerebral.

Comprimatele care conțin doze mici de acid acetilsalicilic nu sunt adecvate pentru utilizare în scop analgezic, antipiretic și antiinflamator (aceste acțiuni apar la doze mai mari).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți, copii și adolescenți peste 16 ani

Doza recomandată pentru prevenirea afecțiunilor coronariene este de 75 mg acid acetilsalicilic (un comprimat Alupirin 75 mg) de 1 - 4 ori pe zi. Doza uzuală este de 75-150 mg acid acetilsalicilic. În unele cazuri poate fi necesară o doză mai mare, în special pe termen scurt; la recomandarea medicului pot fi utilizate până la 300 mg pe zi.

Pentru prevenirea secundară a accidentelor ischemice cerebrale tranzitorii și a infarctului cerebral doza recomandată este de 75 mg acid acetilsalicilic (un comprimat Alupirin 75 mg) de 1 - 2 ori pe zi.

Doza obișnuită la adult este recomandată în absența insuficienței renale sau hepatice severe (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul trebuie revizuit la intervale regulate.

Vârstnici

În general, acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu prudență la pacienții vârstnici, care sunt mai predispuși la reacții adverse.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani

Acest medicament nu este recomandat la copii cu vârsta sub 16 ani, cu excepția indicațiilor specifice (de exemplu, pentru boala Kawasaki). Vezi secțiunea 4.4.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele gastrorezistente trebuie înghițite întregi, cu suficient lichid, preferabil după masă.

Comprimatele nu trebuie divizate, sfărâmate sau mestecate.

Durata tratamentului

Medicamentul este destinat tratamentului de lungă durată, cu doza minimă eficace.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă (acid acetilsalicilic), la alți salicilați, la inhibitori de prostaglandin sintetază (de exemplu, la anumiți pacienți cu astm bronșic ce pot suferi un atac/lipotimie sau la pacienți care suferă de bronhospasm, rinită și urticarie) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

Antecedente de astm indus de administrarea salicilaților sau a altor medicamente cu acțiune similară, în special AINS;

- Diateza hemoragică, tulburări de coagulare cum ar fi trombocitopenia și hemofilia sau terapia anticoagulantă concomitentă;

- Ulcer gastric sau duodenal activ și / sau antecedente hemoragice gastrice / intestinale sau alte tipuri de hemoragii, cum ar fi hemoragii cerebrovasculare;

- Pacienți care suferă de gută;

- Insuficiență hepatică severă;

- Insuficiență renală severă;- Asociere cu metotrexat la doze ≥ 15 mg / săptămână (vezi pct. 4.5);

- Doze peste 100 mg pe zi în timpul ultimului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea acidului acetilsalicilic impune prudență în următoarele situații clinice:

- pacienți cu alergii; în caz de astm bronșic și alte brohopneumopatii obstructive cronice, alergii la polen, rinită alergică, polipi nazali, reacții alergice la alte medicamente (de ex. cu reacții cutanate, mâncărime sau urticarie), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală;

- acidul acetilsalicilic poate precipita bronhospasmul sau poate induce atacuri de astm la subiecții sensibili sau să favorizeze alte reacții de hipersensibilitate;

- episoade de ulcer gastro-duodenal activ în antecedente;

- boli cu risc de sângerare, meno-sau metroragie;

- boală renală preexistentă, deoarece utilizarea AINS poate duce la deteriorarea funcției renale;;

- boli care predispun la retenție hidro-salină, deshidratare;

- insuficiență hepatică; testul funcției hepatice trebuie efectuat în mod regulat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată;;

- insuficiență cardiacă necompensată, hipertensiune arterială;

- deficitul congenital de glucozo - 6 - fosfat - dehidrogenază. ce poate determina anemie hemolitică.

Reacții cutanate grave, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, au fost rareori raportate în asociere cu utilizarea acidului acetilsalicilic (vezi pct. 4.8). Acidul acetilsalicilic trebuie întrerupt la prima apariție a erupțiilor cutanate, a leziunilor mucoaselor sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Înainte de o intervenție chirurgicală programată trebuie avut în vedere efectul antiagregant plachetar al acidului acetilsalicilic, care apare la doze mici și care persistă mai multe zile. Se recomandă întreruperea administrării acidului acetilsalicilic cu câteva zile înainte de intervenția chirurgicală.

Pot apărea efecte hematologice și hemoragice, uneori severe. Se recomandă precauție înainte de operație, inclusiv pentru extracțiile dentare. Pacienții trebuie să raporteze medicului lor orice simptome de sângerare neobișnuite.

Acidul acetilsalicilic nu este recomandat în timpul menuragiei deoarece poate crește sângerarea menstruală.

La doze mari acidul acetilsalicilic poate precipita anemia hemolitică la pacienții cu deficit congenital de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază și poate interfera cu controlul insulinei sau glucagonului la pacienții diabetici. Riscul efectului hipoglicemic al sulfonilureelor și insulinelor poate fi potențat de acidul acetilsalicilic în doze mari (vezi pct. 4.5).

La doze mici, acidul acetilsalicilic reduce excreția acidului uric, putând declanșa guta la pacienții cu tendință de a avea o excreție scăzută a acidului uric. (vezi pct. 4.5).

Acidul acetilsalicilic și alți salicilați pot interfera cu testele funcționale tiroidiene.

Persoanele în vârstă pot fi mai sensibile la efectele toxice ale salicilaților. La pacienții vârstnici, trebuie evitată utilizarea prelungită a acidului acetilsalicilic datorită riscului de sângerare gastrointestinală și perforare, care pot fi fatale (vezi pct. 4.2). Atunci când este necesar un tratament prelungit, pacienții trebuie reevaluați în mod regulat.

La administrarea acidului acetilsalicilic la copii, există posibilitatea apariției sindromului Reye. Sindromul Reye reprezintă o boală foarte rară care afectează creierul și ficatul și care poate fi letală. Din această cauză, nu trebuie administrat acid acetilsalicilic la copii cu vârsta sub 16 ani decât dacă este absolut necesar (de exemplu boala Kawasaki).

Acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu prudență în cazurile de hipertensiune arterială și la pacienții cu ulcer gastric sau cu antecedente de ulcer gastric sau duodenal, episoade hemoragice sau care urmează tratament cu anticoagulante. Pacienții trebuie să raporteze medicului lor orice simptome de sângerare neobișnuite. Dacă apar sângerări gastrointestinale sau ulceratii, tratamentul trebuie întrerupt.

Înainte de începerea terapiei pe termen lung cu acid acetilsalicilic pentru tratamentul bolilor cardiovasculare sau cerebrovasculare, pacienții trebuie să discute cu medicul lor asupra raportului individual beneficiu - risc.

Tratamentul concomitent cu acidul acetilsalicilic și alte medicamente care modifică hemostaza (de ex. anticoagulante cum ar fi warfarina, agenți trombolitici și antiplachetari, medicamente antiinflamatoare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) nu este recomandat, cu excepția cazurilor în care este strict indicat, deoarece acestea pot crește riscul de hemoragie (vezi pct. 4.5). În cazul în care combinația nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de sângerare.

Este necesară prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea crește riscul ulceratiei, cum ar fi corticosteroizi orali, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și deferasirox (vezi pct. 4.5).

Acidul acetilsalicilic trebuie evitat la sfârșitul sarcinii și, în general, în timpul alăptării (vezi pct. 4.6).

Alupirin conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea acidului acetilsalicilic concomitent cu alte medicamente poate să amplifice sau să reducă efectul acestora.

Efectele următoarelor medicamente sunt îmbunătățite:

- *Anticoagulante, de ex. cumarină, heparină, warfarină și fenindionă:*

Creșterea riscului de sângerare datorită funcției trombocitare inhibitate, leziuni ale mucoasei duodenale și deplasarea anticoagulantelor orale din situsurile lor de legare la proteinele plasmatiche. Timpul de sângerare trebuie monitorizat (vezi pct. 4.4).

- *Antiagregante plachetare* (de exemplu clopidogrel și dipiridamol) și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI, cum ar fi sertralina sau paroxetina):

Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

- *Antidiabetice (sulfonamide hipoglicemice):*

Salicilații pot crește efectul hipoglicemic al sulfonilureelor.

- *Alte AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene):*

Administrarea concomitentă poate crește reacțiile adverse. Utilizarea a două sau mai multe AINS crește riscul de hemoragie gastrointestinală.

- *Metotrexat:*

Medicamentele combinate, metotrexatul și acidul acetilsalicilic, sporesc toxicitatea hematologică a metotrexatului datorită scăderii clearance-ului renal al acestuia de către acidul acetilsalicilic.

Combinăția este absolut contraindicată pentru dozele de metotrexat ≥ 15 mg / săptămână și necesită prudență pentru doze < 15 mg / săptămână.

Hemograma trebuie efectuată săptămânal în primele săptămâni de tratament asociat. Se recomandă monitorizarea atentă chiar și în prezența funcției renale puțin afectate, ca și la vârstnici.

- *Ciclosporină, tacrolimus:*

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de acid acetilsalicilic și ciclosporină sau tacrolimus. Acesta poate crește efectul nefrototoxic al ciclosporinei și tacrolimusului. Funcția renală trebuie monitorizată în cazul utilizării concomitente a acestor medicamente și a acidului acetilsalicilic.

- *Digoxină și litiu:*

Acidul acetilsalicilic afectează excreția renală a digoxinei și a litiului, având ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatiche. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale digoxinei și litiului la inițierea și terminarea tratamentului cu acid acetilsalicilic. Ajustarea dozei poate fi necesară.

- *Triiodotironina:*

Acidul acetilsalicilic poate crește concentrațiile plasmatiche ale triiodotironinei.

- *Antiepileptice:*

De asemenea, poate crește concentrațiile plasmatiche ale barbituricelor, valproatului de sodiu și fenitoinii.

Salicilatul diminuează legarea fenitoinii la albumina plasmatică. Aceasta poate duce la scăderea nivelurilor totale de fenitoină în plasmă, dar crește fracțiunea de fenitoină liberă. Concentrația nelegată și, prin urmare, efectul terapeutic nu par a fi modificate semnificativ. S-a raportat că acidul acetilsalicilic scade legarea valproatului de albumina serică, crescând astfel concentrațiile plasmatiche

libere la starea de echilibru.

- *Antagoniști ai leucotrienelor:*

Concentrația plasmatică de zafirlukast este crescută.

- *Inhibitori ai anhidrazei carbonice:*

Reducerea excreției acetazolamidei; intoxicația cu salicilat a apărut la pacienții cu regim salicilat în doze mari și inhibitori ai anhidrazei carbonice. Asocierea cu inhibitori ai anhidrazei carbonice (acetazolamidă) poate provoca acidoză severă și toxicitate crescută pentru sistemul nervos.

Efectele următoarelor medicamente sunt reduse:

- *Antagoniști ai aldosteronului și diuretice de ansă:*

Riscul de insuficiență renală acută datorită scăderii filtrării glomerulare prin scăderea sintezei renale de prostaglandine. Este recomandată hidratarea pacientului și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului.

- *Medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ECA:*

AINS pot scădea efectele antihipertensive ale diureticelor și ale altor medicamente antihipertensive. În ceea ce privește alte AINS, administrarea concomitentă cu inhibitori ai ACE crește riscul de insuficiență renală acută.

- *Agenți uricourici, de ex. probenecid și sulfînpirazonă:*

Salicilații inversează efectul probenecidului și sulfînpirazonei. Combinația trebuie evitată.

- *Interferon alfa.*

Alte interacțiuni:

- *Corticosteroizi sistemici:*

Riscul de sângerare și ulceratie gastrointestinală este crescut atunci când se administrează concomitent acid acetilsalicilic și corticosteroizi (vezi pct. 4.4). Corticosteroizii reduc concentrația de salicilat în plasmă și poate să apară toxicitate a salicilaților după întreruperea tratamentului cu corticosteroizi.

- *Antiacide și adsorbanți:*

În timpul administrării pe termen lung a antiacidelor, a blocantelor receptorilor H₂ și a medicamentelor anticolinergice, poate fi necesară creșterea dozei de acid acetilsalicilic. Excreția acidului acetilsalicilic este crescută în urină alcalină; caolinul poate reduce absorbția. Antiacidele vor reduce efectul acidului acetilsalicilic. Principalele incompatibilități sunt sărurile de fier, carbonații și hidroxizii alcalini.

- *Mifepristonă:*

Se recomandă evitarea aspirinei până la 8 - 12 zile de la întreruperea tratamentului cu mifepristonă.

- *Alcool:*

Administrarea concomitentă de alcool și acid acetilsalicilic crește riscul de sângerare gastrointestinală.

- *Antiemeticele:*

Metoclopramida sporește efectele aspirinei prin creșterea ratei de absorbție.

- *Antibacteriene:*

Toxicitatea sulfonamidei poate fi crescută.

- *Insulina:*

La pacienții diabetici, doza necesară de insulină și glucagon se poate modifica.

- *Tetraciclinele:*

Se recomandă un interval de 1-3 ore între administrarea acidului acetilsalicilic și cea a tetraciclinelor (administrarea concomitentă produce complexe neabsorbabile).

- *Ibuprofen:*

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor scăzute de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Cu toate acestea, deoarece informațiile sunt limitate și extrapolarea datelor *ex vivo* la situațiile clinice nu este sigură, nu se poate trage o concluzie definitivă cu privire la utilizarea regulată a ibuprofenului și este puțin probabil ca un efect relevant clinic să apară în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).

- *Teste funcționale tiroidiene:*

Aspirina poate interfera cu testele funcției tiroidiene

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Acidul acetilsalicilic s-a dovedit a fi teratogen în studiile non-clinice efectuate la animalele de laborator.

Doze mici (până la 100 mg / zi):

Studiile clinice arată că dozele de până la 100 mg pe zi pentru utilizarea obstetrică restrictivă, care necesită monitorizare specializată, par a fi sigure.

Doze de 100-500 mg pe zi:

Nu există experiență clinică suficientă privind utilizarea dozelor cuprinse între 100 mg / zi până la 500 mg pe zi. Prin urmare, recomandările de mai jos pentru doze de 500 mg / zi și peste se aplică și pentru acest interval de doze. Tratamentul cronic cu doze peste 150 mg pe zi trebuie evitat.

Doze de 500 mg / zi și mai mari:

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta în mod negativ sarcina și / sau dezvoltarea embrionului / fătului. Datele din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut al malformațiilor cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se crede că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinelor duce la creșterea pierderii pre- și post-implantare și a letalității embrio-fetale. În plus, au fost raportate creșteri ale incidenței diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animale, cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinelor în timpul perioadei organogenetice. În timpul primului și al doilea trimestru de sarcină, acidul acetilsalicilic nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă acidul acetilsalicilic este utilizat de o femeie care încearcă să conceapă sau în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

Administrarea în ultimul trimestru de sarcină poate expune fătul la:

- toxicitate cardio-pulmonară fetală, cu închiderea precoce a ductului arterial și hipertensiune pulmonară;
- disfuncție renală, care poate progresa până la insuficiență renală cu oligo-hidramnios;

Mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii:

- inhibarea contracțiilor uterine care determină travaliu întârziat și prelungit (pentru doze mari de acid acetilsalicilic);
- o posibilă prelungire a timpului de sângerare sau o frecvență crescută a accidentelor de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici. În consecință, acidul acetilsalicilic în doze de 100 mg / zi și mai mult este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Administrarea acidului acetilsalicilic în doze de peste 300 mg cu puțin timp înainte de naștere poate cauza hemoragie intracraniană, în special la sugari prematuri. De aceea, în ultimul trimestru de sarcină, acidul acetilsalicilic este contraindicat (cu excepția anumitor indicații cardiologice și obstetricale foarte limitate).

Alăptarea

Deoarece acidul acetilsalicilic se excretă în laptele matern, administrarea în timpul alăptării trebuie evitată sau, în funcție de raportul beneficiu terapeutic pentru mamă/risc potențial pentru sugar, alăptarea trebuie întreruptă, deoarece există risc de sindrom Reye la copil. Dozele mari la mamă pot afecta funcția plachetară la sugari.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Alupirin 75 mg nu influențează capacitatea de a conduce sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de severitate și frecvență, astfel:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: prelungirea timpului de sângerare;

Rare: trombocitopenie, granulocitoză, anemie aplastică.

Cu frecvență necunoscută: cazuri de sângerare cu timp de sângerare prelungit, cum ar fi epistaxis, hematurie, purpură, echimoze, hemoptizie, hematoame, hemoragie cerebrală și sângerări gingivale. Simptomele pot persista pe o perioadă de 4-8 zile după întreruperea tratamentului cu acid acetilsalicilic. Ca rezultat, poate exista un risc crescut de sângerare în timpul procedurilor chirurgicale. Acidul acetilsalicilic scade aderența plachetelor și, în doze mari, poate provoca hipoprotrombinemie. Anemia hemolitică poate apărea la pacienții cu deficiență de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD).

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate cum ar fi urticaria, edemul Quincke, bronhospasm, reacții cutanate alergice, erupții cutanate, astm, bronhospasm, angioedem, edem alergic, reacții anafilactice inclusiv șoc.

Tulburări ale urechii și ale labirintului

Cu frecvență necunoscută: diminuarea auzului, tinitus.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Cu frecvență necunoscută: hiperuricemie.

Tulburări ale sistemului nervos:

Rare: hemoragie intracraniană.

Cu frecvență necunoscută: cefalee, vertij.

Tulburări vasculare:

Rare: vasculită hemoragică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: rinită, dispnee.

Rare: declanșarea exacerbărilor de astm, bronhospasm.

Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânului

Rare: Menoragie.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: dispepsie.

Rare: greață, vărsături, gastrită, sângerare gastrointestinală severă, care, în cazuri rare, poate fi responsabilă pentru anemia cu deficit de fier; dozele mari pot provoca sângerări gastrointestinale active (hematemeză, melenă).

Cu frecvență necunoscută: Ulcere și perforații gastrice sau duodenale, diaree.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: insuficiență hepatică

Investigații

Foarte rare: cazuri izolate de modificări ale testelor funcției hepatice (enzime hepatice crescute).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: urticarie.

Rare: sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, purpură, eritem nodosum, eritem multiform.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: administrarea de doze mari pentru perioade lungi poate duce la insuficiență renală, la litiază urică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Cu toate că sunt implicate variații inter-individuale considerabile, se poate considera că doza toxică este de aproximativ 200 mg/kg la adulți și 100 mg/kg la copii. Intoxicația cu salicilați este de obicei asociată cu concentrații plasmatice > 350 mg / l (2,5 mmol / l). Concentrații plasmatice peste 500 mg/l la adulți și 300 mg/l la copii în general cauzează toxicitate severă. Majoritatea deceselor apar la pacienți ale căror concentrații au depășit 700 mg/l (5,1 mmol/l). Este improbabil să determine intoxicație la doze unice mai mici de 100 mg/kg.

Simptome

Frecvente: vărsături, deshidratare, tinitus, vertij, surditate, transpirație, extremități calde cu puls modificat, frecvență crescută a respirației și hiperventilație. Un anumit grad de dezechilibru acido-bazic este prezent în majoritatea cazurilor.

Alcaloza respiratorie și acidoza metabolică cu un pH normal sau ridicat (concentrație normală sau redusă a ionilor de hidrogen) apar de obicei la adulți și copii peste 4 ani. La copiii cu vârsta sub 4 ani, acidoza metabolică cu scăderea pH-ului arterial (concentrație crescută de ioni de hidrogen) este frecventă. Acidoza poate crește cantitatea de salicilat care traversează bariera hemato-encefalică.

Mai puțin frecvente: hematemeză, hipertermie, hiperpirexie, hipoglicemie, hipokaliemie, trombocitopenie, INR / PTR crescut, coagulare intravasculară, insuficiență renală și edem pulmonar noncardiogen. La nivelul sistemului nervos central, confuzia, dezorientarea, coma și convulsiile sunt mai puțin frecvente la adulți decât la copii.

Tratament

La adulți, dacă concentrația salicilatului seric este mai mare de 250 mg / kg corp și timpul de ingestie este mai mic de o oră, trebuie administrat cărbune activat. Concentrația plasmatică a salicilatului trebuie măsurată, deși gravitatea supradozajului nu poate fi determinată numai prin aceasta și trebuie luate în considerare caracteristicile clinice și biochimice. Eliminarea este crescută prin alcalinizarea urinei, care poate fi obținută prin administrarea de soluție de bicarbonat de sodiu 1,26%. pH-ul urinei trebuie monitorizat. Corecția acidozei metabolice se realizează prin administrarea intravenoasă a soluției de bicarbonat de sodiu 8,4% (după prima verificare a nivelului plasmatic de potasiu). Diureza nu trebuie forțată, deoarece poate provoca edem pulmonar și nu îmbunătățește excreția salicilatului.

Hemodializa este tratamentul de elecție pentru intoxicații severe și trebuie luată în considerare în cazul pacienților cu concentrații de salicilat mai mari de 700 mg / l (5,1 mmol / l) sau concentrații mai mici, dar asociate cu semne metabolice și clinice severe. Pacienții cu vârsta sub 10 ani și peste 70 de ani prezintă un risc mai mare de intoxicație cu salicilat și pot necesita dializă din stadii incipiente.

Dacă este strict necesar, se face lavaj gastric, diureză forțată alcalină și este instituită terapie de susținere a funcțiilor vitale. De asemenea, se recomandă corectarea echilibrului acido-bazic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice, antiagregante plachetare, exclusiv heparină; codul ATC: B01AC06.

Mecanism de acțiune

Acidul acetilsalicilic este un analgezic, antiinflamator și antipiretic din grupa salicilaților. La doze mici are acțiune antiagregantă plachetară de lungă durată, mediată prin inhibarea activării plachetare, care s-a dovedit a fi utilă în profilaxia secundară după infarctul miocardic și la pacienți cu angină instabilă sau accident vascular cerebral ischemic, incluzând atacurile cerebrale tranzitorii. Inhibarea funcției plachetare se datorează inactivării ireversibile, prin acetilare, a ciclooxigenazei, cu blocarea consecutivă a sintezei tromboxanului A₂ (eicosanoid agregant plachetar fiziologic). Administrat oral, în doză mică, acidul acetilsalicilic prelungește timpul de sangerare câteva zile. Nu afectează procesul de adeziune plachetară și nu prelungește durata de viață a plachetelor.

Filmul enteric este destinat să reziste sucului gastric, permițând în același timp dezintegrarea în fluidul intestinal. Datorită întârzierii la eliberare a ingredientului activ prin acoperire, tabletele gastro-rezistente nu sunt potrivite pentru ameliorarea durerii pe termen scurt.

Eficacitate și siguranță clinică

În condiții clinice dozele mici de acid acetilsalicilic realizează beneficii semnificative în boala coronariană. Studii controlate la pacienți cu angină instabilă au demonstrat o reducere a frecvenței infarctului miocardic și mortalității. Beneficiile sunt superioare atunci când sunt asociați diferiți factori de risc (hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, fumat). Rezultate bune au fost obținute și în condițiile utilizării în cadrul intervențiilor chirurgicale coronariene. De asemenea, dozele mici de acid acetilsalicilic s-au dovedit utile la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Într-unul din studii, atunci când o singură doză de ibuprofen 400 mg a fost administrată cu 8 ore înainte de sau la 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic (81 mg) într-o formă farmaceutică cu eliberare imediată, a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau a agregării plachetare. Cu toate acestea, deoarece informațiile sunt limitate iar extrapolările datelor *ex vivo* la situațiile clinice sunt nesigure, nu poate fi formulată o concluzie definitivă în cazul utilizării regulate a ibuprofenului și este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală acidul acetilsalicilic se absoarbe rapid și complet partial hidrolizat la salicilat înainte de absorbție. După ingestia formelor solide cu eliberare rapidă, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 0,3-2 ore.

Acidul acetilsalicilic este transformat în metabolitul său principal în timpul absorbției și după absorbție. Grupul acetyl al acidului acetilsalicilic începe să se scindeze electrolitic chiar în timpul trecerii prin mucoasa gastro-intestinală, dar acest proces are loc în principal în ficat.

Absorbția este întârziată de prezența alimentelor și este afectată la pacienții care suferă de atacuri de migrenă. Absorbția este mai rapidă la pacienții cu acidoză și, de asemenea, după administrarea de polisorbați și antiacide.

Concentrația plasmatică

Dozele unice și multiple de 100 mg de acid acetilsalicilic acoperite enteric dau biodisponibilități sistemice între 15% și 20% din cele observate la medicamentele cu acid acetilsalicilic cu eliberare imediată. C_{max} de acid acetilsalicilic pentru mai multe preparate cu acoperire enterică s-a dovedit a fi de aproximativ 100-200 ng / ml, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1,7 ore.

Concentrațiile plasmatice ale acidului salicilic cresc disproporționat cu doza - o doză de 325 mg având un timp de înjumătățire de 2-3 ore, și doze mai mari care prezintă concentrații plasmatice scăzute în prezența unui timp de înjumătățire crescut, datorită unei creșteri disproporționate a volumului de distribuție.

Distribuție

La om, legarea de proteinele plasmatice depinde de concentrație, variind între 66 - 98% (pentru acidul salicilic). Salicilatul are o legare semnificativă de proteine.

După administrarea în doze mari, acidul acetilsalicilic este detectabil în lichidul cefalorahidian și sinovial. Acidul salicilic traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern, în salivă și în plasmă.

Metabolizare

Cinetica eliminării acidului salicilic depinde de doză, metabolizarea sa fiind limitată de capacitatea enzimelor hepatice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 2 și 3 ore după doze mici până la aproximativ 12 ore după dozele analgezice uzuale.

Metaboliții principali sunt conjugatul glicinic al acidului salicilic (acidul saliciluric), glucuronizii eterici și esterici ai acidului salicilic (glucuronid salicilfenolic și glucuronid de salicilacetil), acidul gentizic și conjugatul său glicinic.

Eliminare

Acidul salicilic și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală, prin urină, în principal ca acid saliciluronic. Salicilatul reabsorbit prin tubii renali din urina acidă și diureza alcalină vor crește rata de excreție; 85% din doză se excretă sub formă de salicilat liber.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii la animale prin administrarea acidului acetilsalicilic pe cale orală, subcutanată, nazală și intravenoasă la șoarece, șobolan, iepure și câine.

În studiile privind toxicitatea cronică, la administrarea acidului acetilsalicilic în doze terapeutice nu s-au observat diferențe comparativ cu grupul de control.

Acidul acetilsalicilic nu a dovedit potențial mutagen în studiile *in vitro*.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

S-a observat că salicilații produc efecte teratogene la unele specii de animale. S-au raportat tulburări de nidație, efecte embriotoxice și fetotoxice și tulburări ale capacității de învățare ale puilor după expunere prenatală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon din porumb, partial pregelatinizat

Acid stearic

Film 1

Opadry AMB Yellow 80W32218:

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E 171)

Talc

Oxid galben de fer (E 172)

Lecitină (soia)

Gumă xantan.

Film 2

Acryl-Eze 93O18509 White:

Copolimer al acidului metacrilic și etil acrilat, *tip A (1:1)*

Talc

Dioxid de titan (E171)

Trietilcitrat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hidrogenocarbonat de sodiu

Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere PVC/PVDC/Al a câte 15 comprimate filmate gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORMED PHARMA SA

Bd. Theodor Pallady nr.44B

Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12477/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Noiembrie 2011

Reînnoire – Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .