

farmaci contenenti acido acetilsalicilico per non superare la dose giornaliera raccomandata. In caso di co-somministrazione 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 la 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 a 1 mese, la somministrazione di acido acetilsalicilico è giustificata solo in situazioni specifiche 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. Il monitoraggio del trattamento deve essere rafforzato nei seguenti casi: nei pazienti affetti da deficit di G6PD, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato sotto attento controllo medico a causa del rischio di emolisi (vedere paragrafo 4.8); nei pazienti con storia di ulcera gastrica o duodenale, o sanguinamento gastrointestinale, o gastrite; nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (nell'insufficienza renale grave il farmaco è controindicato) (vedere paragrafo 4.3) - nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (nell'insufficienza epatica grave il farmaco è controindicato) (vedere paragrafo 4.3); 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); nei 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 con la dose, nei soggetti anziani, nei soggetti con un basso peso corporeo, nei pazienti con precedenti ulcere gastrointestinali in particolare se complicate da emorragia o perforazione 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 pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, inclusi 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). 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). L'interruzione del trattamento prima dell'intervento deve essere determinata caso per caso. A dosi analgesiche o antipiretiche, l'acido acetilsalicilico inibisce l'escrezione di acido urico aumentandone la concentrazione sierica; 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 e capogiri, 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). 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. 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). Il trattamento concomitante con levotiroxina e salicilati deve essere evitato. 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). 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). Muskidol bustine contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

INTERAZIONI 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 eparina o molecole 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 (≥ 1 g per dose e/o ≥ 3 g die) o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico (≥ 500 mg per dose e/o $= 1$ g per dose e/o ≥ 3 g die) o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico (≥ 500 mg per dose e/o $= 500$ mg per dose e/o $= 65$ anni), indipendentemente dalla dose di eparinae per le dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico (≥ 1 g per dose e/o ≥ 3 g die) o per dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico (≥ 500 mg per dose e/o $= 1$ g per dose e/o ≥ 3 g die), o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico (≥ 500 mg per dose e/o $= 1$ g per dose e/o ≥ 3 g die): 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. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina): se somministrati simultaneamente aumenta in generale il rischio di emorragia e in particolare l'emorragia del tratto digestivo superiore. Quindi, se possibile l'uso concomitante deve essere evitato. Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II a dosi anti-infiammatorie (≥ 1 g per dose e/o ≥ 3 g die) o dosi analgesiche e antipiretiche (≥ 500 mg per dose e/o $= 1$ g per dose e/o ≥ 3 g die) o a dosi analgesiche o antipiretiche (≥ 500 mg per dose e/o $= 15$ 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.

EFFETTI INDESIDERABILI 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 (ecchimosi, emorragia urogenitale, 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 potrebbe 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, angioedema.

Patologie del sistema nervoso: mal di testa, vertigini e capogiri che possono presentarsi con alte dosi a lungo termine. Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se il paziente manifesta episodi di capogiri. Emorragia intracranica che può essere fatale, specialmente negli anziani. Patologie dell'orecchio e del labirinto: tinnito e sordità possono presentarsi con alte dosi a lungo termine. Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se il paziente manifesta questi episodi.

Patologie gastrointestinali: dispepsia. Dolore addominale, ulcere gastriche e duodenali e perforazioni gastriche, emorragia gastrointestinale occulta o conclamata (ematemesi, melena, ecc) con conseguente anemia da carenza di ferro. Il rischio di sanguinamento è dose-dipendente. Queste reazioni possono verificarsi in pazienti con o senza segni premonitori o grave storia gastrointestinale.

Patologie del tratto gastrointestinale superiore: esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, ulcere, perforazioni.

Patologie del tratto gastrointestinale inferiore: ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e del grande intestino (colon e retto), coliti e perforazioni intestinali. Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali.

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

Patologie epatobiliari: aumento degli enzimi epatici, danno epatico, soprattutto epatocellulare, epatite cronica. Sindrome di Reye (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, reazioni cutanee, eruzioni fisse.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Edema associato a dosi elevate di acido acetilsalicilico. Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Edema polmonare non cardiogeno durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico. Broncospasmo e asma.

Patologie renali e urinarie: insufficienza renale.

Patologie vascolari: non nota: emorragia potenzialmente fatale, vasculite compresa la Porpora di Schonlein-Henoch.

Patologie cardiache: sindrome di Kounis (angina allergica vasospastica/infarto miocardico allergico) nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella. Non nota: ematospermia. 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 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 fino a 500

mg/die. Quindi, le raccomandazioni di seguito riportate per le dosi di 500 mg/die ed 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 embrionale/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 embrionale-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali ai quali 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 per il rischio di effetti indesiderati al bambino (vedere paragrafo 4.4). Fertilità: 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 (vedere paragrafo 4.4). Di ciò devono essere informati i soggetti di sesso femminile ed in particolare le donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte ad indagini sulla fertilità.