

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ACARD 75 mg, comprimate gastrorezistente
ACARD 150 mg, comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ACARD 75 mg

Un comprimat gastrorezistent conține 75 mg acid acetilsalicilic.

ACARD 150 mg

Un comprimat gastrorezistent conține 150 mg acid acetilsalicilic.

Pentru lista completă a excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate gastrorezistente.

75 mg: comprimate gastrorezistente sub formă de inimă, biconvexe, de culoare albă.
150 mg: comprimate gastrorezistente rotunde, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cardiopatia ischemică și toate situațiile clinice, în care se recomandă prevenirea agregării plachetare:

- profilaxia infarctului miocardic la pacienții cu risc sporit;
- infarct miocardic acut sau suspectare de infarct miocardic acut;
- boli coronariene instabile;
- prevenirea secundară a infarctului miocardic;
- stare după by-pass coronarian sau angioplastie coronariană;
- prevenirea atacurilor ischemice tranzitorii (AIT) și accidentelor vasculare cerebrale ischemice la pacienții cu AIT;
- după accidente vasculare cerebrale ischemice la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii (AIT);
- la pacienții cu boală arterială periferică ocluzivă;
- prevenirea trombozei coronariene la pacienții cu multipli factori de risc;
- prevenirea trombozei venoase și a emboliei pulmonare la pacienții imobilizați pe termen lung, de exemplu, după intervenții chirurgicale majore, suplimentar la alte metode de prevenire.

4.2 Doze și mod de administrare

E necesar de consultat medicul înainte de inițierea terapiei pentru prima dată.

Profilaxia infarctului miocardic la pacienții cu risc sporit

Doza recomandată constituie 75-150 mg o dată pe zi.

Infarct miocardic acut sau suspectare de infarct miocardic acut:
300 mg ca doză unică.

Notă: În infarctul miocardic acut sau suspectare de infarct miocardic acut comprimatele gastrorezistente pot fi utilizate doar atunci, când comprimatele neacoperite de acid acetilsalicilic nu sunt disponibile. În acest caz comprimate gastrorezistente trebuie foarte minuțios mestecate pentru a obține o absorbție rapidă.

Boli coronariene instabile, prevenirea secundară a infarctului miocardic:
Doza recomandată constituie 75-150 mg o dată pe zi.

Stare după by-pass coronarian sau angioplastie coronariană:
Doza recomandată constituie 75-150 mg o dată pe zi.

Prevenirea atacurilor ischemice tranzitorii (AIT) și accidentelor vasculare cerebrale ischemice la pacienții cu AIT:
Doza recomandată constituie 75-150 mg o dată pe zi.

După accidente vasculare cerebrale ischemice la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii (AIT):
Doza recomandată constituie 75-150 mg o dată pe zi.

La pacienții cu boală arterială periferică ocluzivă:
Doza recomandată constituie 75-150 mg o dată pe zi.

Prevenirea trombozei coronariene la pacienții cu multipli factori de risc:
Doza recomandată constituie 75-150 mg o dată pe zi.

Prevenirea trombozei venoase și a emboliei pulmonare la pacienții imobilizați pe termen lung, de exemplu, după intervenții chirurgicale majore, suplimentar la alte metode de prevenire:
Doza recomandată constituie 75-150 mg o dată pe zi.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, după masă, cu suficient lichid (½ pahar de apă).

Comprimatul gastrorezistent are un înveliș, care nu se dezintegrează în stomac, reducând astfel efectul iritant al acidului acetilsalicilic asupra mucoasei gastrice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la acidul acetilsalicilic, alți salicilați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Diateză hemoragică.
- Ulcer gastric sau duodenal activ.
- Insuficiență renală severă.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență cardiacă severă.
- Antecedente de astm indus de administrarea de salicilați sau cu substanțe cu o acțiune similară, în special medicamente antiinflamatoare nesteroidiene AINS).
- În asociere cu metotrexat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mult (vezi pct. 4.5).
- Ultimul trimestru de sarcină.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza riscului de dezvoltare a sindromului Reye.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

O mare parte din următoarele atenționări și precauții pentru utilizare se aplică pentru acidul acetilsalicilic utilizat în doze convenționale, adică de la 1 g până la 3 g pe zi, iar apariția acestor reacții este puțin probabil în cazul utilizării de doze mici.

Acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu precauție în primul și al doilea trimestru de sarcină și în timpul alăptării.

Este necesară prudență la pacienții care administrează ibuprofen, care poate afecta efectul antiagregant al acidului acetilsalicilic.

Acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu precauție la pacienții care suferă de deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, deoarece poate induce anemia hemolitică.

Acidul acetilsalicilic poate fi utilizat la pacienții cu hipersensibilitate la antiinflamatoare nesteroidiene sau alte substanțe alergene numai după evaluarea raportului dintre riscurile potențiale și beneficiile terapeutice.

Acidul acetilsalicilic poate provoca accese de bronhospasm și astm sau alte reacții de hipersensibilitate. Factorii de risc includ: astm bronșic preexistent, boli respiratorii cronice, febră de fân, polipi nazali. Aceasta se aplică și pentru pacienții care prezintă, de asemenea, reacții alergice la alte substanțe (de exemplu, cu reacții cutanate, prurit sau urticarie).

La pacienții cu o tendință crescută de sângerare (hemofilie, deficit de vitamina K), care administrează anticoagulante (cum ar fi heparină sau derivații de cumarină – cu excepția heparinei în doze mici) e necesar de luat în considerare riscurile potențiale și beneficiile scontate de utilizare a acidului acetilsalicilic.

Acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcția renală sau hepatică afectată.

Acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulcer gastric sau duodenal, deoarece ulcerul peptic poate recidiva și apărea hemoragii gastrointestinale.

Acidul acetilsalicilic datorită efectului antiagregant plachetar poate provoca timp de sângerare prelungit în timpul sau după intervenția chirurgicală (inclusiv în caz de proceduri minore, cum ar fi extracția dentară). Acidul acetilsalicilic nu trebuie administrat timp de 5 zile înaintea intervenției chirurgicale programate, în special oftalmologice și otologice.

Acidul acetilsalicilic, chiar și în doze mici, reduce excreția acidului uric. Datorită acestui fapt, pacienții cu tendință de a avea o excreție scăzută a acidului uric pot prezenta atac de gută.

Persoanele vârstnice pot fi mai susceptibile la efectele toxice ale salicilaților. Trebuie evitată utilizarea continuă prelungită de acid acetilsalicilic la vârstnici din cauza riscului de hemoragii gastrointestinale.

Înainte de a începe terapia cu acid acetilsalicilic pe termen lung la pacienții cu boli cardiovasculare sau cerebrovasculare e necesar de consultat medicul cu privire la beneficiile relative față de riscuri pentru fiecare pacient în parte.

Administrarea la copii și adolescenți

Pe durata unor boli virale, în special în cazul gripei A, gripei B sau varicelei, în special la copii și adolescenți, există riscul de dezvoltare a sindromului Reye – o boală rară, dar care pune viața în pericol. Vărsăturile prelungite pe durata acestor infecții ar putea fi un semn al sindromului Reye, care necesită atenție medicală imediată.

Riscul apariției sindromului Reye în timpul infecțiilor virale poate crește atunci, când acidul acetilsalicilic este administrat concomitent, deși o relație cauzală nu a fost stabilită.

În legătură cu considerațiile de mai sus, produsele care conțin acid acetilsalicilic nu trebuie utilizate la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Incidența interacțiunii acidului acetilsalicilic utilizat în doze mici nu este complet cunoscută. Cea mai mare parte a interacțiunilor descrise se referă la administrarea de acid acetilsalicilic în doze convenționale, adică de la 1 g până la 3 g pe zi.

Asocieri contraindicate

Metotrexat utilizat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mult:

Acidul acetilsalicilic crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin scăderea clearance-ului renal al metotrexatului de către agenții antiinflamatori, în general, și deplasarea metotrexatului de pe proteinele sale plasmatică legate de salicilați (vezi pct.4.3).

Asocieri care necesită precauții la utilizare:

Metotrexat utilizat în doze mai mici de 15 mg/săptămână:

Acidul acetilsalicilic crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin scăderea clearance-ului renal al metotrexatului de către agenții antiinflamatori, în general, și deplasarea metotrexatului de pe proteinele sale plasmatică legate de salicilați (vezi pct.4.3).

Ibuprofen

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. 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 (vezi pct. 5.1).

Anticoagulante de tipul derivaților cumarinici, heparină

Utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic cu anticoagulantele poate duce la intensificarea acțiunii anticoagulante: risc crescut de prelungire a sângerare și hemoragie, ca rezultat al deplasării anticoagulantelor orale de pe proteinele plasmatică și activității antiagregante a acidului acetilsalicilic.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Risc crescut de sângerare din tractul gastrointestinal superior datorită efectului sinergic.

Alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv salicilați în doze mari (≥ 3 g/zi)

Utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic cu alte AINS crește riscul de lezare a mucoasei gastrice și/sau duodenale și a hemoragiilor gastrointestinale, precum și a leziunilor renale datorită efectelor sinergice.

Uricozurice, cum ar fi benzbromaronă, probenecid

La administrare concomitentă acidul acetilsalicilic reduce efectul uricozuric (concurență cu eliminarea tubulară renală a acidului uric).

Digoxină

Acidul acetilsalicilic crește concentrația plasmatică a digoxinei prin scăderea excreției ei renale.

Antidiabetice, de exemplu insulin și sulfoniluree

Creșterea efectului hipoglicemiant prin acțiune hipoglicemiantă a acidului acetilsalicilic și deplasarea de sulfoniluree din proteinele plasmatică.

Medicamente trombolitice sau alți inhibitori ai agregării plachetare (de exemplu, ticlopidină)

Administrarea concomitentă cu acid acetilsalicilic poate crește riscul de prelungire a sângerării și hemoragii.

Diuretice în asociere cu acid acetilsalicilic la doze de 3 g/zi sau mai mari

Reducerea activității diuretice cu retenția de lichid și apă în organism datorită scăderii filtrării glomerulare prin scăderea sintezei prostaglandinei renale. Acidul acetilsalicilic poate crește ototoxicitatea furosemidului.

Glucocorticoizi sistemici, cu excepția hidrocortizonului folosit ca tratament de substituție în boala Addison

Administrarea concomitentă cu acidul acetilsalicilic poate crește riscul de ulcerații și hemoragii gastrointestinal, reduce nivelul de salicilat din sânge pe durata tratamentului cu corticosteroizi și riscul de supradozaj al salicilatului după întreruperea corticosteroizilor.

Inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (ACE) în combinație cu acid acetilsalicilic în doze de 3 g/zi sau mari

Reducerea efectului antihipertensiv ca rezultat al scăderii filtrării glomerulare prin inhibarea vasodilatatoare a prostaglandinelor.

Acid valproic

Acidul acetilsalicilic crește toxicitatea acidului valproic prin deplasarea proteinelor din situsurile de legare. Acidul valproic potențează acțiunea antiplachetară a acidului acetilsalicilic datorită efectului sinergic.

Alcool

La administrarea concomitentă a acidului acetilsalicilic și alcoolului crește riscul dezvoltării efectelor adverse gastrointestinal, așa ca ulcerații sau hemoragii gastrointestinale.

Inhibitori ai anhidrazei carbonice

Se reduce excreția acetazolamidei; intoxicația cu salicilați a apărut la pacienții tratați cu doze mari de salicilat și inhibitori ai anhidrazei carbonice. Administrarea concomitentă de inhibitori ai anhidrazei carbonice, cum ar fi acetazolamida și salicilați poate duce la acidoză severă și creșterea toxicității sistemului nervos central

Antiacide și adsorbantți

Excreția de acid acetilsalicilic este crescută în urina alcalină; caolina posibil reduce absorbția. Pacienții trebuie sfătuiți să nu administreze concomitent antiacide pentru a evita eliminarea prematură a medicamentului.

Antibacteriene

Toxicitatea sulfonamidelor poate fi crescută.

Antiemetice

Metoclopramida intensifică efectele acidului acetilsalicilic prin creșterea ratei de absorbție.

Antagoniști ai leukotrienelor

Concentrația plasmatică a zafirlukastului este crescută.

Teste ale funcției tiroidiene

Acidul acetilsalicilic poate interfera cu testele funcției tiroidiene.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau dezvoltării embrionare/fetale. Datele obținute din studiile epidemiologice sugerează creșterea riscului de avort spontan, malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și cu durata tratamentului. Datele disponibile nu susțin nici o asociere între administrarea de acid acetilsalicilic și riscul crescut de avort spontan. Pentru acidul acetilsalicilic datele epidemiologice disponibile referitoare la malformații nu sunt concludente, dar un risc crescut de gastroschizis nu poate fi exclus. Un studiu prospectiv cu expunerea la începutul sarcinii (lunile 1-4) a aproximativ 14.800 de perechi mamă-copil nu a demonstrat nici o asociere cu o rată ridicată de malformații.

La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut drept rezultat creșterea numărului de sarcini pierdute pre- și postimplant și a letalității embrio-fetale. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare. Pe durata primului și a celui de 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 rămână gravidă sau în timpul primul și al celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii de sinteză ai prostaglandinei pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală care poate progresa spre insuficiență renală cu oligo-hidroamnoză;

mama și copilul, la sfârșitul perioadei de sarcină, la:

- prelungirea posibilă a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și după doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine care rezultă în întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, acidul acetilsalicilic în doze de 100 mg/zi sau mai mari este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Deoarece, acidul acetilsalicilic se excretă în laptele matern, el nu trebuie administrat de către mamele care alăptează, deoarece există riscul de dezvoltare a sindromului Reye la copil. Dozele mari materne pot afecta funcția trombocitelor la copil.

Fertilitate

Nu există studii controlate privind efectul potențial al acidului acetilsalicilic asupra fertilității.

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

Acidul acetilsalicilic nu are influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: 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:

Rare: sângerări severe, cum ar fi hemoragii gastrointestinale, hemoragie cerebrală (în special la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată și/sau în timpul administrării concomitente de antihemostatice), care, în unele cazuri pot pune viața în pericol.

Cu frecvență necunoscută: risc crescut de sângerare, prelungirea timpului de sângerare, trombocitopenie.

S-au raportat hemoragie perioperatorie, hematom, epistaxis, hemoragii urogenitale, sângerări gingivale.

Sângerarea poate duce la anemie acută sau cronică din cauza hemoragiei și/sau anemiei feriprive (de exemplu, ca urmare a microhemoragiilor oculte), caracterizate prin semne clinice și laborator, cum ar fi slăbiciune, paloare, hipoperfuzie. Anemia hemolitică poate apărea la pacienții cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PDD).

Tulburări ale sistemului imunitar:

Foarte rare: severe reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic.

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin semne clinice și de laborator, inclusiv: angioedem, reacții cutanate, edem alergic.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Foarte rare: hipoglicemie.

Tulburări acustice și vestibulare:

Cu frecvență necunoscută: vertij și tinitus, care de obicei sunt simptome ale supradozării.

Tulburări vasculare:

Rare: vasculită hemoragică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin semne clinice și de laborator, inclusiv: bronhospasm, episoade acute de astm bronșic.

Tulburări gastrointestinale:

Frecvente: dispepsie (pirozis, greață, vărsături) și dureri abdominale.

Rare: inflamație gastrointestinală, ulcer gastric și/sau duodenal, care foarte rar duce la hemoragie și perforație gastrointestinală cu semne clinice și de laborator.

Tulburări hepatobiliare:

Rare: creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, sindrom Reye.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate, caracterizate prin semne clinice inclusiv: erupții cutanate, urticarie, prurit.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Foarte rare: afectarea funcției renale, calculi renali cu urați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9 Supradozaj

Supradozaj la pacienții vârstnici și în special la copiii mici necesită o atenție deosebită, deoarece la acești pacienți el poate fi fatal.

Datorită dozei mici de acid acetilsalicilic, supradozajul accidental cu acest medicament este puțin probabil.

Ingestia intenționată a unui număr mare de comprimate poate duce la niveluri toxice din sânge, care pot să apară cu o întârziere de până la 12 ore.

Ingestia unui număr mare de comprimate gastrorezistente poate avea ca rezultat formarea unui conglomerat compus din comprimate lipite în stomac, care este dificil de îndepărtat.

Simptome

Simptomele supradozajului de obicei sunt: tinitus, hiperventilație, febră, greață, vărsături, vedere încețoșată, cefalee, amețeli, confuzie, tulburări ale echilibrului acido-bazic și electrolitic, hipoglicemie, erupții cutanate.

În caz de supradozaj acut pot apărea delir, tremor, dispnee, transpirații, excitație și comă.

Intoxicația cu salicilați este de obicei asociată cu concentrații plasmatice >350 mg/l (2,5 mmol/l). Cele mai multe decese adulte apar la pacienții la care concentrațiile depășesc 700 mg/l (5,1 mmol/l). Dozele unice mai mici de 100 mg/kg este puțin probabil să provoace intoxicații grave.

La adulți sau copii cu vârsta de 4 ani și mai mari de obicei se dezvoltă alcaloză respiratorie și acidoza metabolică cu pH arterial normal sau ridicat (concentrație normală sau redusă de ioni de hidrogen). Acidoza poate crește trecerea salicilatului prin bariera hemato-encefalică.

Tratament

Tratamentul constă în reducerea absorbției medicamentului prin eliminarea conținutului gastric (vomă sau lavaj gastric – dacă de la ingestia comprimatelor a trecut nu mai mult de o oră), accelerarea eliminării medicamentului, monitorizarea echilibrului hidro-electrolitic și normalizarea temperaturii corpului și respirației.

Eliminarea este mărită prin alcalinizarea urinară, care se realizează prin administrarea de 1,26% bicarbonat de sodiu. E necesar de monitorizat pH-ul urinei. Acidoză metabolică se înlătură prin administrarea soluției de bicarbonat de sodiu 8,4% intravenos (inițial se verifică potasiul seric). Diureza forțată nu trebuie utilizată, deoarece nu sporește excreția salicilatului și poate provoca edem pulmonar.

Se administrează cărbune activat sub formă de suspensie în apă (50-100 g doza pentru adulți și 30-60 g pentru copii), pentru a reduce absorbția acidul acetilsalicilic.

Hemodializa este tratamentul de alegere pentru intoxicații severe și trebuie luată în considerare la pacienții cu concentrații plasmatiche de salicilat >700 mg/l (5,1 mmol/l) sau concentrații mai mici asociate cu semne clinice sau metabolice severe. Pacienții sub 10 ani sau peste 70 ani au un risc crescut de toxicitate cu salicilat și pot necesita dializa la o etapă mai devreme.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori ai agregării plachetare cu excepția heparinei; codul ATC: B01AC06

Acidul acetilsalicilic este un inhibitor ireversibil al ciclooxigenazei, inhibând sinteza prostaglandinelor din acidul arahidonic. Acest mecanism este responsabil pentru acțiunea antiinflamatoare, antipiretică și analgezică.

Cel mai important efect al acidului acetilsalicilic la o doză mică de 75-150 mg este inhibarea sintezei tromboxanului A₂, compus care crește agregarea plachetară și obliterarea vasului. Inhibarea ciclooxigenazei trombocitare duce la micșorarea capacității lui de agregare plachetară.

Agregarea plachetară este un proces de bază, care determină stenoza treptată a arterei coronare în boala cardiacă ischemică. Creșterea agregării plachetare la nivelul porțiunii afectate de ateroscleroză a vasului sanguin duce la formarea trombilor, agravarea treptată a perfuziei miocardului până la infarct miocardic.

Rezultatele numeroaselor studii controlate indică faptul că inhibarea optimă a ciclooxigenazei trombocitare versus celei vasculare poate fi realizată prin utilizarea unor doze mici de acid acetilsalicilic, de la 40 mg la 150 mg pe zi. Se consideră că dozele mici de acid acetilsalicilic în comprimatul gastrorezistent, care previne eliberarea substanței active în stomac, produce în circulația portală o concentrație suficientă pentru a inhiba ciclooxigenaza trombocitară și concentrația scăzută în circulația periferică protejează de inhibarea prea puternică a sintezei prostacilinei în peretele vascular și de reacțiile adverse. Dozele mici de acid acetilsalicilic pot acționa astfel mai eficient decât cele mari, în timp ce cauzează puține efecte secundare.

Date experimentale sugerează că ibuprofenul, la administrare concomitentă cu acidul acetilsalicilic, poate inhiba efectul unei doze mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Într-un studiu, în care s-a administrat o doză unică de 400 mg ibuprofen cu 8 ore înainte sau 30 de minute după o doză de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), apare o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau asupra agregării plachetare. Cu toate acestea, datorită limitelor acestor date și a incertitudinii legată de extrapolarea datelor *ex vivo* la situația clinică, nu se poate trage o concluzie solidă privind utilizarea sistematică de ibuprofen și se consideră că este puțin probabil ca utilizarea ocazională de ibuprofen să aibă efecte relevante clinic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acidul acetilsalicilic, conținut în comprimate gastrorezistente, este absorbit mai lent din tractul gastrointestinal, decât din forme farmaceutice cu dezintegrare în stomac, deoarece în mediul alcalin o parte semnificativă a acidului acetilsalicilic este prezent în formă disociată. Cu toate acestea, prezența filmului previne lezarea mucoasei gastrice. Alimentele întârzie ușor absorbția substanței active din comprimate gastrorezistente, dar nu suficient pentru a modifica activitatea medicamentului. După absorbție, acidul acetilsalicilic este metabolizat rapid la acid salicilic. Probabil acidul acetilsalicilic nemodificat este responsabil pentru inhibarea agregării plachetare. Acidul

salicilic este legat de proteinele plasmatică în raport de aproximativ 90% și este eliminat parțial ca compus nemodificat, parțial sub formă de metaboliți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale nu s-a determinat carcinogenitate.

În studiile *in vitro* și *in vivo*, și nu a fost găsită nici o dovadă a potențialului mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză pulbere

Amidon de porumb

Amidon glicolat de sodiu

Film:

Hipromeloză

Trietil citrat:

- Acryl-Eze alb:
- Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)
- Talc
- Dioxid de titan
- Siliciu coloidal anhidru
- Hidrogenocarbonat de sodiu
- Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/PVC/PVDC.

Cutie cu 30, 50, 60 sau 100 comprimate gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA

str. Pelplinska 19

83-200 Starogard Gdanski

Polonia.

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

22512

22513

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU REAUTORIZĂRI

27.07.2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2016.