

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDIOASPIRIN 100 mg Compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

principio attivo:

acido acetilsalicilico 100 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

1) Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:

- dopo infarto del miocardio
- dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA)
- in pazienti con angina pectoris instabile

- in pazienti con angina pectoris stabile cronica
- 2) Prevenzione della riuclusione dei by-pass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA).  
Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.
- 3) Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio
- \*In soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità).*

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Adulti

Se non diversamente prescritto, si raccomanda la posologia di 1 compressa (100 mg) al giorno, in un'unica somministrazione.

La prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio\* dovrà essere effettuata con il dosaggio di 100 mg.

E' consigliabile ingerire il farmaco con un'abbondante quantità di acqua (½ - 1 bicchiere di acqua), almeno 30 minuti prima dei pasti. Le compresse gastro-resistenti non devono essere schiacciate, masticate o rotte per assicurarne il rilascio nell'ambiente alcalino dell'intestino.

Cardioaspirin non dev'essere assunto a dosaggi maggiori senza espressa prescrizione del medico.

##### Popolazione pediatrica

Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito).
- anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di salicilati o sostanze ad attività simile, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei,
- ulcera gastroduodenale,
- diatesi emorragica,

- grave insufficienza renale,
- grave insufficienza epatica,
- grave insufficienza cardiaca,
- trattamento concomitante con metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o più (vedere paragrafo 4.5),
- ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*L'acido acetilsalicilico dev'essere utilizzato con particolare cautela nei seguenti casi:*

- ipersensibilità ai farmaci analgesici, anti-infiammatori od antireumatici ed in presenza di altre allergie,
- anamnesi di ulcere gastrointestinali, compresa la malattia ulcerosa cronica o ricorrente, o di emorragie gastrointestinali,
- trattamento concomitante con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5),
- nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o cardiocircolatoria (ad es. vasculopatia renale, insufficienza cardiaca congestizia, deplezione di volume, chirurgia maggiore, sepsi o eventi emorragici maggiori), poiché l'acido acetilsalicilico può incrementare ulteriormente il rischio di compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta,
- nei pazienti affetti da grave deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), l'acido acetilsalicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. Fattori che possono aumentare il rischio di emolisi sono, ad esempio, un dosaggio elevato, la febbre o infezioni acute,
- compromissione della funzionalità epatica,  
Alcuni farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene e il naprossene possono attenuare l'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica dell'acido acetilsalicilico. I pazienti devono essere avvisati di informare il medico nel caso assumano farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) nel corso del trattamento con acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).
- L'acido acetilsalicilico può provocare broncospasmo e indurre attacchi d'asma o altre reazioni di ipersensibilità. Sono fattori di rischio l'asma pre-esistente, la febbre da fieno, la poliposi nasale o le malattie respiratorie croniche. Queste reazioni possono manifestarsi anche in pazienti che presentino reazioni allergiche (ad es. reazioni cutanee, prurito, orticaria) ad altre sostanze.  
L'acido acetilsalicilico dovrebbe essere utilizzato con cautela in caso di ipersensibilità agli analgesici, agenti antiinfiammatori o antireumatici ed in presenza di altre allergie. Gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Steven-Johnson, sono state riportate raramente in associazione con FANS, inclusa Cardioaspirin (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Cardioaspirin deve essere interrotto ai primi segnali di reazione cutanea, lesioni alle mucose e altri segni di ipersensibilità.

- A causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, che persiste per diversi giorni dopo la somministrazione, l'acido acetilsalicilico può aumentare la tendenza alle emorragie durante e dopo gli interventi chirurgici (inclusi gli interventi chirurgici minori, ad es. l'estrazione dentaria).
- A basse dosi, l'acido acetilsalicilico riduce l'escrezione di acido urico. Questo può talvolta causare attacchi di gotta nei pazienti predisposti.
- 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.
- Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica. I prodotti contenenti acido acetilsalicilico non devono essere utilizzati nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni con infezioni virali, a prescindere dalla presenza o meno di febbre. In certe affezioni virali, specialmente influenza A, influenza B e varicella, esiste il rischio di Sindrome di Reye, una malattia molto rara, ma pericolosa per la vita, che richiede un immediato intervento medico. Il rischio può essere aumentato in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale. Il vomito persistente in pazienti affetti da queste malattie può essere un segno di Sindrome di Reye.

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

L'effetto del trattamento può essere modificato se Cardioaspirin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali:

- anticoagulanti (es. warfarin);
- farmaci antirigetto (es. ciclosporina, tacrolimus);
- antiipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori);
- antidolorifici e antiinfiammatori (es. steroidi, FANS);
- farmaci per la gotta (probenecid);
- farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato)

##### **Associazioni controindicate:**

##### **Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana:**

Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli antiinfiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3).

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

##### **Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana:**

Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli antiinfiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS):

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

Anticoagulanti, trombolitici/altri agenti antiplastrinici:

Aumento del rischio di sanguinamento.

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

Aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico.

Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina:

Aumento del rischio di sanguinamento dell'apparato gastrointestinale superiore a causa di un possibile effetto sinergico.

Ciclosporina e altri immunodepressivi:

aumento della nefrotossicità. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani.

Digossina:

Aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale.

Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree:

Aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico.

Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:

Riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine.

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

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

Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:

Ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo.

Altri antiipertensivi (beta bloccanti):

diminuzione dell'azione antiipertensiva dovuto all'effetto di inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie.

Acido valproico:

Aumento della tossicità dell'acido valproico a causa dello spiazzamento dai siti di legame proteico.

#### Fenitoina:

aumento dell'effetto della fenitoina.

#### Uricosurici come benzbromarone, probenecid:

Diminuzione dell'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico).

#### Alcool

Aumento del danno sulla mucosa gastrointestinale e prolungamento del tempo di sanguinamento a causa degli effetti additivi dell'acido acetilsalicilico e dell'alcool.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono un possibile aumento del rischio di aborto e di malformazioni dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. I dati disponibili non dimostrano che ci sia correlazione tra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di aborto. I dati epidemiologici disponibili relativi alle malformazioni a seguito di assunzione di acido acetilsalicilico non sono coerenti, ma non si può escludere un aumentato rischio di gastroschisi. Uno studio prospettico con esposizione nelle fasi precoci della gravidanza (primo-quarto mese), eseguito su circa 14.800 coppie madre-figlio, non ha dimostrato un aumento nella frequenza di malformazioni. Gli studi condotti nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non dev'essere somministrato se non in caso di effettiva necessità. Qualora farmaci contenenti acido acetilsalicilico siano usati da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e la dose la più bassa possibile.

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

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

*la madre e il bambino, alla fine della gravidanza, a:*

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

Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

### Allattamento

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

Dal momento che non sono stati osservati effetti indesiderati nel lattante in seguito ad un uso occasionale, l'interruzione dell'allattamento non è di norma necessaria. Tuttavia, in caso di uso regolare o di assunzione di dosaggi elevati, si deve prendere in considerazione la possibilità di uno svezzamento precoce.

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

Cardioaspirin non altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, nella maggior parte dei casi, sono una conseguenza del suo meccanismo d'azione farmacologico e colpiscono soprattutto il tratto gastrointestinale.

Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico, compresi trattamenti orali a breve e lungo termine, e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza.

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

Ipoprotrombinemia (a dosi elevate), anemia

Sono state segnalate emolisi ed anemia emolitica in pazienti con gravi forme di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).

Sono stati anche segnalati effetti ematologici, quali sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, urogenitali, porpora, ecc.) con aumento del tempo di sanguinamento. Questa azione persiste per 4-8 giorni dopo l'interruzione del trattamento con acido acetilsalicilico.

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

A dosi elevate prolungate possono comparire sudorazione, cefalea e confusione.

Emorragia intracranica.

##### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

A dosi elevate prolungate possono comparire vertigini, tinnito e sordità. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

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

Rinite, broncospasmo parossistico, dispnea grave

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

##### **Patologie gastrointestinali:**

emorragia gastrointestinale (melena, ematemesi). Dolore addominale, nausea, dispepsia, vomito, ulcera gastrica, ulcera duodenale.

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

Patologie del tratto gastrointestinale inferiore: ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e 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.

#### **Patologie epatobiliari**

Epatotossicità.

Aumento degli enzimi epatici, danno epatico principalmente epatocellulare.

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Sono stati riportati comunemente orticaria, eruzione cutanea, angioedema.

Raramente riportate reazioni quali: sindrome di Steven-Johnson, sindrome di Lyell, porpora, eritema nodoso, eritema multiforme.

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

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

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni).

In pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, si possono verificare reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci.

#### **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali**

Ritardo del parto.

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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

### **4.9 Sovradosaggio**

La tossicità da salicilati (un dosaggio superiore a 100 mg/kg/giorno per 2 giorni consecutivi può indurre tossicità) può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini.



L'avvelenamento **cronico** da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Una lieve intossicazione cronica da salicilati, o salicilismo, in genere si verifica unicamente in seguito a utilizzo ripetuto di dosi considerevoli. Tra i sintomi vi sono il capogiro, le vertigini, il tinnito, la sordità, la sudorazione, la nausea e il vomito, la cefalea e lo stato confusionale. Questi sintomi possono essere controllati riducendo il dosaggio. Il tinnito può manifestarsi a concentrazioni plasmatiche comprese tra i 150 e i 300 microgrammi/ml. A concentrazioni superiori ai 300 microgrammi/ml si palesano eventi avversi più gravi.

La caratteristica principale dell'intossicazione **acuta** è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica. Non è possibile stimare la gravità dell'avvelenamento dalla sola concentrazione plasmatica; l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico può essere ritardato a causa di uno svuotamento gastrico ridotto, dalla formazione di concrezioni nello stomaco o in conseguenza dell'ingestione di preparati gastroresistenti. La gestione di un'intossicazione da acido acetilsalicilico è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione del farmaco e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base.

Per i complessi effetti fisiopatologici connessi con l'avvelenamento da salicilati, i segni e sintomi/risultati delle indagini biochimiche e strumentali possono comprendere:

<i>Segni e sintomi</i>	<i>Risultati delle indagini biochimiche e strumentali</i>	<i>Misure terapeutiche</i>
<b>Intossicazione da lieve a moderata</b>		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata
Tachipnea, iperventilazione, alcalosi respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Sudorazione		
Nausea, vomito		
<b>Intossicazione da moderata a grave</b>		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata, emodialisi nei casi gravi
Alcalosi respiratoria con acidosi metabolica compensatoria	Acidemia, aciduria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Iperpiressia		Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Respiratori: variabili dall'iperventilazione ed edema polmonare non cardiogeno fino all'arresto respiratorio e asfissia		
Cardiovascolari: variabili dalle aritmie e ipotensione fino all'arresto cardiocircolatorio	Ad es. alterazione della pressione arteriosa e dell'ECG.	
Perdita di liquidi e di elettroliti: disidratazione, dall'oliguria fino all'insufficienza renale	Ad es. ipokaliemia, ipernatremia, iponatremia, funzionalità renale alterata	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Alterazione del metabolismo glucidico, chetosi	Iperglicemia, ipoglicemia (specialmente nei bambini), incrementati livelli dei chetoni	

Tinnito, sordità		
Gastrointestinali: emorragia gastrointestinale		
Ematologici: coagulopatia	Per es: prolungamento del PT, ipoprotrombinemia	
Neurologici: encefalopatia tossica e depressione del SNC con manifestazioni dalla letargia e confusione fino al coma e alle convulsioni		

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici.**

**Codice ATC: B01AC06**

**Meccanismo d'azione**

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante blocco della sintesi del trombossano A<sub>2</sub> nelle piastrine. Il suo meccanismo di azione si basa sulla inibizione irreversibile della cicloossigenasi (COX-1).

Questa inibizione è particolarmente pronunciata nelle piastrine perché non hanno la possibilità di risintetizzare l'enzima. Si pensa inoltre che l'acido acetilsalicilico possieda altri effetti inibitori sulle piastrine. Per questo motivo viene utilizzato per diverse indicazioni vascolari.

L'acido acetilsalicilico ha dimostrato di inibire la cicloossigenasi-1 nella mucosa del colon retto e di ridurre la prostaglandina E<sub>2</sub> della mucosa intestinale, fattori che, come osservato negli studi preclinici, hanno un ruolo nella genesi del cancro del colon retto (CCR).

L'acido acetilsalicilico inibisce anche il rilascio, dalle piastrine attivate, di mediatori che possono favorire la crescita e lo sviluppo del tumore.

**Efficacia clinica**

L'acido acetilsalicilico appartiene al gruppo degli antinfiammatori non steroidei con proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie. Dosi orali più elevate sono utilizzate contro il dolore e nelle condizioni febbrili minori, come raffreddori o influenza, per abbassare la temperatura e alleviare i dolori articolari e muscolari, e nelle patologie infiammatorie acute e croniche, come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante.

Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano 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.

In una meta-analisi di 4 studi randomizzati controllati (RCT) che hanno utilizzato l'acido acetilsalicilico a dosaggi da 75mg/die fino a 1200 mg/die per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, 391 (2,8%) dei 14.033 pazienti presentavano al follow up mediano di 18,3 anni un CCR. Dopo 5 anni di utilizzo di acido acetilsalicilico a basse dosi (da 75mg fino a 300 mg/die) l'incidenza del CCR veniva ridotta (135/5077 pazienti - Hazard Ratio (HR) 0,62; 95% Intervallo di Confidenza (IC): 0,43-0,94, p=0,003). L'effetto dell'acido acetilsalicilico era virtualmente identico tra i pazienti che assumevano 75mg/die fino a 300mg/die (Rothwell et al., 2010). Un'altra meta-analisi di 6 RCT che hanno utilizzato basse dosi di acido acetilsalicilico (75-100 mg/die) per la prevenzione cardiovascolare primaria in 35.535 soggetti considerati ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di ipertensione, diabete mellito, basso indice caviglia-braccio o molteplici fattori di rischio cardiovascolare, ha evidenziato che l'acido acetilsalicilico riduce l'incidenza complessiva di cancro del 24% a partire dal 4° anno di trattamento (324 vs 421 casi; Odds Ratio (OR) 0,76, 95%IC: 0,66-0,88, p=0,0003) (Rothwell et al., 2012). L'effetto chemioterapico dell'acido acetilsalicilico nella popolazione non trattata per la prevenzione cardiovascolare non è stato studiato

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente dall'apparato gastrointestinale. Durante e dopo l'assorbimento l'acido acetilsalicilico viene convertito nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. A causa della resistenza agli acidi dovuta alla formulazione gastroresistente delle compresse di Cardioaspirin, l'acido acetilsalicilico non viene rilasciato nello stomaco ma nell'ambiente alcalino dell'intestino. Di conseguenza, la  $C_{max}$  dell'acido acetilsalicilico è raggiunta 2-7 ore dopo la somministrazione delle compresse gastroresistenti, cioè ritardata in confronto alle compresse a rilascio immediato.

La contemporanea assunzione di cibo porta ad un assorbimento dell'acido acetilsalicilico ritardato ma completo e questo implica che la velocità di assorbimento, ma non il grado di assorbimento, venga alterato dal cibo. A causa della relazione tra l'esposizione plasmatica totale dell'acido acetilsalicilico e il suo effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, il ritardo di assorbimento delle compresse di Cardioaspirin non è considerato rilevante per la terapia cronica con Cardioaspirin per realizzare una inibizione adeguata dell'aggregazione piastrinica. Tuttavia, per assicurare il beneficio dovuto alla formulazione gastroresistente, Cardioaspirin deve essere assunto preferibilmente prima dei pasti (30 minuti o più), con un'abbondante quantità di liquido (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Sia l'acido acetilsalicilico sia l'acido salicilico sono largamente legati alle proteine plasmatiche e si distribuiscono rapidamente nell'organismo. L'acido salicilico passa nel latte materno e attraversa la placenta (vedere paragrafo 4.6).

#### Metabolismo/Biotrasformazione

L'acido acetilsalicilico viene trasformato nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. Il gruppo acetile dell'acido acetilsalicilico inizia a separarsi idroliticamente anche durante il passaggio attraverso la mucosa intestinale, ma il processo si svolge principalmente nel fegato. Il metabolita principale, l'acido salicilico, viene eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. I suoi metaboliti sono l'acido salicilurico, il salicil-fenol-glucuronide, il salicil-acil-glucuronide, l'acido gentisico e l'acido gentisurico.

#### Eliminazione

La cinetica di eliminazione dell'acido salicilico è dose-dipendente, poiché il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici. L'emivita di eliminazione quindi varia da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di basse dosi fino a circa 15 ore dopo alte dosi. L'acido salicilico ed i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto attraverso i reni. I dati disponibili della farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico non indicano una deviazione clinicamente significativa dalla proporzionalità della dose nell'intervallo di dose da 100 a 500 mg.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Negli studi eseguiti nell'animale i salicilati hanno provocato danni renali ad alti dosaggi ma non hanno provocato altre lesioni organiche. La mutagenicità dell'acido acetilsalicilico è stata studiata largamente sia *in-vivo* che *in-vitro*; non è stato riscontrato alcun potere mutageno. Lo stesso vale per gli studi di cancerogenesi. I salicilati hanno mostrato effetti teratogeni negli studi in animali di specie differenti. Sono stati riportati disturbi dell'impianto, effetti embriotossici e fetotossici e compromissione della capacità di apprendimento nella prole dopo esposizione prenatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

eccipienti:

polvere di cellulosa, amido di mais.

rivestimento:

copolimeri dell'acido metacrilico, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, talco, trietile citrato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

2 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al  
confezione da 30 compresse da 100 mg

4 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al  
confezione da 60 compresse da 100 mg

6 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al  
confezione da 90 compresse da 100 mg

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

Nessuna istruzione particolare

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

Bayer S.p.A. - Viale Certosa 130 - Milano

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

30 compresse AIC 024840074

60 compresse AIC 024840086

90 compresse AIC 024840098

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

Prima autorizzazione: 25/11/1995

Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010

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