

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 riocclusione 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 preesistente, 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa gastroresistente, cioè essenzialmente "senza sodio".

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 anti-infiammatori 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 anti-infiammatori 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).

Il metamizolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione.

Anticoagulanti, trombolitici/altri agenti antiplastrinici:

Aumento del rischio di sanguinamento.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati:

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 in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:

Aumento dell'effetto ipoglicemico alle dosi più alte 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. L'uso concomitante può aumentare il rischio di sanguinamenti gastrointestinali e ulcere.

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.

Fertilità

L'uso di acido acetilsalicilico come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi potrebbe interferire con la fertilità; 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.

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

Le reazioni avverse elencate di seguito derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico e da studi clinici con acido acetilsalicilico come farmaco in studio. Il calcolo della frequenza si basa esclusivamente sui dati del braccio di trattamento con acido acetilsalicilico dello studio ARRIVE.

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con acido acetilsalicilico sono riportate nella tabella di seguito. Le frequenze vengono definite secondo la seguente convenzione:

comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$),

non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-registrativa e per le quali non possa essere definita una frequenza, sono elencate come "non note".

Tabella 1: Reazioni avverse (ADRs) riportate nello studio ARRIVE* o durante la fase post-marketing in pazienti trattati con acido acetilsalicilico

| Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA) | Comune | Non Comune | Raro | Non nota |
|--|---------------|---|-------------------|---|
| Patologie del Sangue e del Sistema Linfatico | | Anemia da carenza di ferro ^a | Anemia emorragica | Emolisi ^b Anemia emolitica ^b |

Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per Sistemi e Organi (MedDRA) | Comune | Non Comune | Raro | Non nota |
|---|--|--|--|--|
| Disturbi del Sistema Immunitario | | Ipersensibilità Ipersensibilità indotta dal farmaco Edema allergico e angioedema | Reazione anafilattica | Shock anafilattico |
| Patologie del Sistema Nervoso | Vertigini | Emorragia intracranica ^c | | |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto | Tinnito | | | |
| Patologie Cardiache | | | | Disturbo cardio-respiratorio ^d |
| Patologie Vascolari | | Ematoma | Emorragia, Emorragia muscolare | Emorragia procedurale |
| Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche | Epistassi Rinite | Congestione nasale | | Malattia respiratoria esacerbata dall'acido acetilsalicilico |
| Patologie Gastrointestinali | Dispepsia Dolore gastrointestinale e addominale Infiammazione gastrointestinale Emorragia del tratto gastrointestinale ^c | Sanguinamento gengivale Erosione e ulcera gastrointestinale | Perforazione dell'ulcera gastrointestinale | Malattia dei diaframmi intestinali |
| Patologie Epatobiliari | | Insufficienza epatica | Aumento delle transaminasi | |
| Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo | Eruzione cutanea Prurito | Orticaria | | |
| Patologie Renali e Urinarie | Emorragia del tratto urogenitale | | Insufficienza renale ^e Insufficienza renale acuta ^e | |
| Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali | Vedere paragrafo "sovradosaggio" | | | |

*ARRIVE è uno studio clinico promosso da Bayer con 6270 pazienti nel braccio trattato con acido acetilsalicilico in compresse gastroresistenti da 100 mg e 6276 soggetti nel braccio trattato con placebo. La durata mediana dell'esposizione ad acido acetilsalicilico in compresse gastroresistenti da 100 mg era di 5.0 anni con un intervallo compreso tra 0 e 7 anni.

^a Nel contesto dei sanguinamenti

^b Nel contesto delle forme gravi della deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD)

^c Casi fatali sono stati riportati sia per l'acido acetilsalicilico che per il placebo con la stessa frequenza, <0,1%

^d Nel contesto delle reazioni allergiche gravi

^e Nei pazienti con compromissione della funzione renale preesistente o compromissione della circolazione cardiovascolare

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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> |
|--|---|---|
| Intossicazione da lieve a moderata | | 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 | | |
| Intossicazione da | | Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di |

| | | |
|---|--|---|
| moderata a grave | | 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 A₂ nelle piastrine. Il suo meccanismo di azione si basa sulla inibizione irreversibile della ciclo-ossigenasi (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 E₂ 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 la diffusione 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 trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

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

Determinazione AIFA del