

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDIORAL 75 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 75 mg di acido acetilsalicilico.

Eccipienti con effetti noti:

sorbitolo liquido parzialmente disidratato (E 420)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Capsula molle ovale n. 6 opaca di colore giallino

Dimensioni:

lunghezza media: 13.7 mm

larghezza media: 8.5 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.1 Indicazioni terapeutiche

- Prevenzione secondaria dell'infarto miocardico.
- Prevenzione del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da angina pectoris stabile.
- Storia di angina pectoris instabile, *non durante la fase acuta*.
- Prevenzione di ri-occlusione dei by-pass aortocoronarici (CABG).
- Angioplastica coronarica, *eccetto durante la fase acuta*.
- Prevenzione secondaria di attacchi ischemici transitori (TIA) e accidenti cerebrovascolari ischemici (CVA), previa esclusione di possibili emorragie intracerebrali.

CARDIORAL non è raccomandato in situazioni di emergenza. Il suo utilizzo è limitato alla prevenzione secondaria, con trattamento cronico.

CARDIORAL è indicato negli adulti e nei bambini al di sopra dei 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

CARDIORAL non deve essere assunto senza un parere medico sull'appropriatezza del trattamento. Il trattamento deve essere a lungo termine e sotto controllo medico.

Posologia

Adulti

La dose abituale è di 75 mg al giorno.

Anziani

La dose abituale per gli adulti è raccomandata in assenza di grave insufficienza renale o epatica (vedere paragrafi 4.3 “Controindicazioni” e 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Bambini

Non si consiglia l'uso di CARDIORAL nei bambini al di sotto di 12 anni (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Modo di somministrazione

Deglutire la capsula con acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai composti dell'acido salicilico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (reattività crociata).
- Pazienti con mastocitosi preesistente, in cui l'uso dell'acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (inclusi shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito).
- Storia di asma indotta dalla somministrazione di acetilsalicilati o sostanze con attività simile, in particolare farmaci antinfiammatori non steroidei.
- Pazienti affetti da disturbi gastrici o che abbiano sofferto di dolori allo stomaco in seguito all'assunzione di aspirina.
- Insufficienza cardiaca grave non controllata.
- Ulcera peptica attiva e/o sanguinamento gastrointestinale
- Rischio emorragico o

altri tipi di sanguinamento come emorragie cerebrovascolari.

- Insufficienza epatica grave.
- Grave insufficienza renale.
- Pazienti con diatesi emorragica o disturbi della coagulazione, come emofilia e ipotrombinemia.
- Dosi >100 mg/giorno durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6 “Fertilità, gravidanza e allattamento”).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

CARDIORAL non va utilizzato come antinfiammatorio/analgesico/antipiretico.

Uso raccomandato negli adulti e nei bambini al di sopra dei 12 anni.

CARDIORAL va usato con cautela e monitorato nei seguenti casi:

- in pazienti con storia di ulcera gastrica o duodenale o sanguinamento gastrointestinale, o gastrite.
- in pazienti con insufficienza renale.
- in pazienti con insufficienza epatica.

- in pazienti con asma: l'insorgenza di un attacco di asma, in alcuni pazienti, può essere collegato a una allergia ai farmaci antinfiammatori non steroidei o all'acido acetilsalicilico; in questo caso, questo farmaco è controindicato (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").
- in pazienti con metrorragia o menorragia (rischio di aumento nel volume o nella durata del flusso mestruale)

Durante il trattamento possono comparire sanguinamento gastrointestinale o ulcere/perforazioni in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia nel paziente. Il rischio relativo aumenta in soggetti anziani, in soggetti con un basso peso corporeo e in pazienti che assumono anticoagulanti o inibitori dell'aggregazione piastrinica (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione"). In caso di sanguinamento gastrointestinale, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

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).

In alcune gravi forme di carenza di G6PD, alte dosi di acido acetilsalicilico possono causare emolisi. In caso di carenza di G6PD, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato sotto supervisione medica.

Il prodotto contiene sorbitolo: i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica

L'uso dell'aspirina non è raccomandato in bambini al di sotto dei 12 anni ad eccezione dei casi in cui i benefici previsti superino i rischi. In alcuni bambini, l'aspirina può contribuire a provocare la sindrome di Reye.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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 non raccomandate:

- Anticoagulanti orali a dosi di acido acetilsalicilico per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e nei pazienti con storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia.
- Clopidogrel (oltre alle indicazioni approvate per questa combinazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta): aumento del rischio di emorragia. Se la co-somministrazione non può essere evitata, il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Uricosurici (benzbromarone, probenecid): riduzione dell'effetto uricosurico a causa della competizione per l'eliminazione di acido urico nei tubuli renali.

- Ticlopidina: aumento del rischio di emorragia. Se la co-somministrazione non può essere evitata, il monitoraggio clinico è raccomandato.

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

- Metotrexato a dosi > 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'acidoacetilsalicilico). La conta delle cellule ematiche deve essere controllata settimanalmente durante le prime settimane di co-somministrazione. Occorre un attento monitoraggio nei pazienti con compromissione renale (anche lieve), così come nei pazienti anziani.
- Clopidogrel (nelle indicazioni approvate per questa combinazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta): aumento del rischio di emorragia. Il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Topici gastrointestinali, antiacidi e carbone: aumentata escrezione renale di acido acetilsalicilico a causa della alcalinizzazione delle urine. Si raccomanda di somministrare i topici gastrointestinali e gli antiacidi almeno a 2 ore di distanza dall'acido acetilsalicilico.
- Eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) ed eparine non frazionate, a dosi preventive in pazienti al di sotto dei 65 anni di età: la co-somministrazione di farmaci che agiscono a diversi livelli di emostasi aumenta il rischio di emorragia. Pertanto, nei pazienti con meno di 65 anni di età, la co-somministrazione di eparine a dosi preventive (o molecole affini), e di acido acetilsalicilico, a prescindere dalla dose, deve essere valutata, mantenendo il monitoraggio clinico e il monitoraggio di laboratorio, quando necessario.
- Eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) ed eparine non frazionate a dosi terapeutiche o in pazienti anziani (≥ 65 anni), indipendentemente dalla dose di eparina, e per dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumento del rischio di emorragia (inibizione dell'aggregazione piastrinica e lesione della mucosa gastroduodenale da parte dell'acido acetilsalicilico).
- Trombolitici: aumentato rischio di emorragia.
- Anticoagulanti orali a dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumentato rischio di emorragia.
- Altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) con dosi di acido acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica: aumento del rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali.
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina): aumento del rischio di emorragia.
- Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'aspirina a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza (vedere sezione 5.1 "Proprietà farmacodinamiche").

Tuttavia, l'esiguità di questi dati e le incertezze dell'estrapolazione di dati ex-vivo da riferire alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene e nessun effetto clinicamente rilevante è considerato probabile con l'uso occasionale di ibuprofene.

L'acido acetilsalicilico può potenziare considerevolmente il rischio di emorragia nel tratto intestinale se associato ad alcol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

- Basse dosi (≤ 100 mg al giorno)

Gli studi clinici indicano che l'acido acetilsalicilico a dosi inferiori a 100 mg/die sembra essere sicuro in limitati casi ostetrici che richiedono un monitoraggio specialistico.

Ci sono insufficienti dati clinici relativi all'uso di dosi superiori a 100 mg/die fino a 500 mg/die.

- Dosi di 500 mg/die e oltre

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati ottenuti da 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 cardiovascolari era aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. E' 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 embrio-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre 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 il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di 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 "Controindicazioni").

Allattamento

L'acido acetilsalicilico passa nel latte materno: non è pertanto raccomandata l'assunzione di acido acetilsalicilico durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

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

Cardioral non influenza la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la classificazione organo-sistemica. Le frequenze non possono essere stimate in modo attendibile sulla base dei dati disponibili. Pertanto le frequenze sono elencate come "non note".

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, porpora, ecc) con prolungamento 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 può essere fatale, specie in caso di anziani.

Trombocitopenia.

Patologie gastrointestinali

Dolore addominale, emorragia gastrointestinale occulta o conclamata (ematemesi, melena, ecc) con conseguente anemia da carenza di ferro. Il rischio di sanguinamento è dose-dipendente. Ulcere gastriche e perforazioni.

Patologie del tratto gastrointestinale superiore: esofagiti, duodenite erosiva, gastrite erosiva, ulcere esofagee, ulcere intestinali perforanti, colite e perforazione intestinale.

Patologie del tratto gastrointestinale inferiore: ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e del grande intestino (colon e retto).

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 o anamnesi di gravi eventi gastrointestinali.

Patologie epatobiliari

Aumento degli enzimi epatici, danno epatico, soprattutto epatocellulare.

Insufficienza epatica.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, asma, angioedema.

Patologie del sistema nervoso

Mal di testa, vertigini, sensazione di ridotta capacità uditiva, tinnito, che di solito sono indicativi di un sovradosaggio. Emorragia intracranica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non noti: iperuricemia, ipoglicemia.

Patologie vascolari

Rari: disturbi emorragici (epistassi, sanguinamento gengivale).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

L'uso cronico può determinare edema polmonare non cardiogeno che può verificarsi anche nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Rari: asma, rinite, broncospasmo.

Patologie renali e urinarie

Compromissione della funzione renale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: menorragia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: orticaria, reazioni cutanee.

4.9 Sovradosaggio

Il rischio di sovradosaggio è importante nei soggetti anziani e in particolare nei bambini piccoli (sovradosaggio terapeutico o, più frequentemente, intossicazione accidentale), dove può essere fatale. Con il sovradosaggio acuto e cronico di acido acetilsalicilico può presentarsi edema polmonare non cardiogeno (vedere paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”).

Sintomi:

Intossicazione moderata:

Sintomi quali ronzii, sensazione di ridotta capacità uditiva, cefalea, vertigini sono indizi di sovradosaggio e possono essere controllati riducendo la posologia.

Intossicazione grave:

I sintomi includono febbre, iperventilazione, chetosi, alcalosi respiratoria, acidosi metabolica, coma, collasso cardiovascolare, insufficienza respiratoria, grave ipoglicemia.

Nei bambini, un sovradosaggio può essere fatale già a partire da un dosaggio di 100 mg / kg in una singola assunzione.

Trattamento d'emergenza:

- Trasferimento immediato in un'unità ospedaliera specializzata
- Lavanda gastrica e somministrazione di carbone attivo
- Controllo dell'equilibrio acido-basico
- alcalinizzazione delle urine con monitoraggio del pH delle urine
- Emodialisi in caso di grave avvelenamento
- Trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antitrombotico/antiaggregante piastrinico, esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC06.

L'aspirina inibisce l'attivazione delle piastrine: bloccando la ciclossigenasi piastrinica mediante acetilazione, essa inibisce la sintesi del trombossano di tipo A₂, una sostanza fisiologica di attivazione rilasciata dalle piastrine, che sembra avere un ruolo nelle complicazioni da lesioni ateromatosische.

Dosaggi ripetuti da 20 a 325 mg comportano un'inibizione dell'attività enzimatica dal 30 al 99%.

A causa dell'irreversibilità del legame, l'effetto persiste per tutta la durata di vita di un trombocita (7-10 giorni). Nei trattamenti prolungati l'effetto inibitore non si arresta e l'attività enzimatica

ricomincia gradualmente dopo il rinnovo delle piastrine 24 - 48 ore dopo l'interruzione del trattamento.

L'aspirina prolunga il tempo di sanguinamento in media del 50 - 100%, ma si possono osservare variazioni individuali.

Dati sperimentali indicano che, in caso di somministrazione concomitante, l'ibuprofene può inibire l'effetto sull'aggregazione piastrinica dell'aspirina a basso dosaggio. In uno degli studi, quando una singola dose di ibuprofene da 400 mg è stata ingerita entro 8 ore prima oppure 30 minuti dopo l'assunzione dell'aspirina a rilascio immediato (81 mg), si è notata una diminuzione dell'effetto antiaggregante dell'acido acetilsalicilico. Tuttavia, i limiti di questi dati e le incertezze per quanto riguarda l'estrapolazione dei dati ex-vivo, implicano l'impossibilità di giungere a conclusioni certe sull'uso regolare dell'ibuprofene e non sembra probabile il verificarsi di effetti clinicamente rilevanti nel caso di un uso occasionale del medicinale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si raggiunge dopo circa 40 minuti (t_{max}). Il sito principale di assorbimento è l'intestino tenue. Una percentuale significativa del medicinale è però già idrolizzata in acido salicilico nella parete intestinale durante il processo di assorbimento.

Il grado di idrolisi è condizionato dalla velocità di assorbimento.

L'ingestione simultanea di cibo ritarda l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico (concentrazioni plasmatiche più basse) ma non lo riduce.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'acido acetilsalicilico è di circa 0.16 l/kg di peso corporeo. L'acido salicilico, che è il primo prodotto di conversione ricavato dall'acido acetilsalicilico, si lega alle proteine plasmatiche, in gran parte albumina, per più del 90%. L'acido salicilico si diffonde lentamente nel liquido sinoviale e attraverso la placenta passa nel latte materno.

Metabolismo

L'acido acetilsalicilico viene prima convertito in acido salicilico tramite idrolisi.

L'emivita dell'acido acetilsalicilico è breve: circa 15 - 20 minuti.

L'acido salicilico viene successivamente metabolizzato per coniugazione con la glicina e con l'acido glucuronico e in tracce di acido gentisico. A dosaggi terapeutici più elevati la capacità di conversione dell'acido salicilico è superata e la farmacocinetica diviene non lineare.

Ciò si traduce nel protrarsi dell'apparente emivita di eliminazione dell'acido salicilico da un periodo di poche ore a un periodo approssimativo di ventiquattrore.

Eliminazione

L'escrezione avviene in gran parte attraverso i reni. Il riassorbimento tubolare dell'acido acetilsalicilico è pH dipendente. Tramite l'alcalinizzazione dell'urina, la porzione di acido acetilsalicilico inalterato può aumentare da circa il 10% a circa l'80%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sui ratti sono stati osservati fetotossicità ed effetti teratogeni dell'acido acetilsalicilico in dosi maternotossiche. La pertinenza clinica non è nota in quanto le dosi utilizzate negli studi non-clinici sono molto superiori (di almeno 7 volte) alle dosi massime raccomandate nelle indicazioni cardiovascolari.

Non sono stati osservati effetti cancerogeni negli studi su topi e ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti di riempimento:

acidi omega-3 trigliceridi
amido
acido citrico
cera gialla (E 901)
olio di noce di cocco idrogenato
olio di palma

Eccipienti involucro:

gelatina (E 441)
sorbitolo liquido parzialmente disidratato (E 420)
glicerolo
amido di mais

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Le capsule devono essere utilizzate entro 40 giorni dalla prima apertura del flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule sono contenute in blister di Pentapharm Aclar/alluminio.

Ogni scatola contiene 30 capsule molli.

Le capsule sono contenute in un flacone tondo in plastica da 50 ml con tappo svitabile contenente un essiccante.

Ogni flacone contiene 30 capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBSA Farmaceutici Italia Srl
Via Martiri di Cefalonia, 2
26900 Lodi
ITALIA

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039984012 "75 mg capsule molli" 30 capsule in blister PCTFE/AL
AIC n. 039984024 "75 mg capsule molli" 30 capsule in flacone

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/12/2010
Data del rinnovo più recente: 28/12/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA