

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDIRENE 75 mg Polvere per Soluzione Orale

CARDIRENE 100 mg Polvere per Soluzione Orale

CARDIRENE 160 mg Polvere per Soluzione Orale

CARDIRENE 300 mg Polvere per Soluzione Orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### CARDIRENE 75 mg

Una bustina contiene 135 mg di acetilsalicilato di D,L-lisina (corrispondenti a 75 mg di acido acetilsalicilico).

#### CARDIRENE 100 mg

Una bustina contiene 180 mg di acetilsalicilato di D,L-lisina (corrispondenti a 100 mg di acido acetilsalicilico).

#### CARDIRENE 160 mg

Una bustina contiene 288 mg di acetilsalicilato di D,L-lisina (corrispondenti a 160 mg di acido acetilsalicilico).

#### CARDIRENE 300 mg

Una bustina contiene 540 mg di acetilsalicilato di D,L-lisina (corrispondenti a 300 mg di acido acetilsalicilico).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### **Per tutti i dosaggi ( 75 mg - 100 mg - 160 mg - 300 mg)**

1. Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:
  - Dopo infarto miocardico
  - 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-coronarici e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA).

Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nella sindrome di Kawasaki, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.

### **Per il solo dosaggio di 100 mg:**

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**

### Nell'adulto

1 bustina al giorno da sciogliersi in un bicchiere d'acqua.

Il trattamento deve iniziare con Cardirene 160 mg o Cardirene 300 mg, secondo prescrizione medica, subito dopo la comparsa dei primi sintomi e proseguire per almeno 5 settimane.

E' possibile proseguire la terapia con Cardirene 75 mg o Cardirene 100 mg.

Dopo infarto miocardico oltre che nell'angina instabile il trattamento sarà iniziato il più presto possibile sia in caso di primo episodio che in caso di recidiva.

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

\* 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).

Da utilizzarsi solamente su prescrizione del medico.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) (cross-reattività).
- Anamnesi di asma o polipi nasali associati all'asma indotti o aggravati da somministrazione di acetilsalicilati o sostanze con attività simile, specialmente farmaci anti-infiammatori non steroidei, antecedenti di ipersensibilità ai salicilici (broncospasmo, reazioni anafilattiche).
- Terzo trimestre di gravidanza (oltre le 24 settimane di gestazione) per dosi di acido acetilsalicilico maggiori di 100 mg al giorno (vedere paragrafo 4.6).
- Ulcera gastroduodenale attiva, cronica o ricorrente, o anamnesi di emorragia gastrica o perforazione dopo trattamento con acido acetilsalicilico o altri FANS.
- Qualsiasi malattia emorragica costituzionale o acquisita.
- Rischio emorragico.
- Insufficienza epatica grave.
- Insufficienza renale grave (ClCr < 30 ml/min).
- Insufficienza cardiaca grave, non controllata.
- Co-somministrazione di metotrexato utilizzato a dosi > 15 mg/settimana con acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die), o a dosi analgesiche o antipiretiche ( $\geq 500$  mg

per dose e/o < 3 g die) (vedere paragrafo 4.5).

- Co-somministrazione di anticoagulanti orali con acido acetilsalicilico usato a dosi anti-infiammatorie ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die), o a dosi analgesiche o antipiretiche ( $\geq 500$  mg per dose e/o < 3 g die) in pazienti con una storia di ulcere gastro-duodenali (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con mastocitosi pre-esistente, 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).

L'uso di questo medicinale è comunque controindicato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a sedici anni.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Non associare altri farmaci contenenti acido acetilsalicilico per non superare la dose giornaliera raccomandata. In caso di cosomministrazione con altri medicinali, al fine di evitare qualsiasi rischio di sovradosaggio, verificare che l'acido acetilsalicilico sia assente dalla composizione degli altri medicinali.
- La sindrome di Reye è una malattia molto rara e pericolosa per la vita ed è stata osservata in bambini e adolescenti con segni di infezione virale (in particolare varicella ed episodi simil influenzali) che avevano preso acido acetilsalicilico. Di conseguenza l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato a bambini ed adolescenti in questa situazione seguendo il consiglio del medico, solamente quando altri interventi hanno fallito. In caso di vomito persistente, disturbi della coscienza e comportamento anormale, il trattamento con acido acetilsalicilico deve essere interrotto.
- Nei bambini di età inferiore a 1 mese, la somministrazione di acido acetilsalicilico è giustificato solo in situazioni specifiche e su prescrizione medica.
- In caso di somministrazione a lungo termine di analgesici a dosi elevate, l'insorgenza di mal di testa non deve essere trattata con dosi più alte.
- L'uso regolare di analgesici, in particolare la combinazione di analgesici, può condurre a persistenti lesioni renali, con rischio di insufficienza renale.
- Il monitoraggio del trattamento deve essere rafforzato nei seguenti casi:
  - nei pazienti affetti da deficit di G6PD l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato sotto attento controllo medico a causa del rischio di emolisi (vedere paragrafo 4.8).
  - nei pazienti con storia di ulcera gastrica o duodenale, o sanguinamento gastrointestinale, o gastrite
  - nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (nell'insufficienza renale grave il farmaco è controindicato) (vedere paragrafo 4.3)
  - nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (nell'insufficienza epatica grave il farmaco è controindicato; vedere paragrafo 4.3)
  - nei pazienti con asma: il verificarsi di un attacco d'asma, in alcuni pazienti, può essere collegato ad una allergia ai farmaci anti-infiammatori non steroidei o all'acido acetilsalicilico, in questo caso, questo farmaco è controindicato (vedere paragrafo 4.3)
  - nei pazienti con metrorragia o menorragia (rischio di aumentare il volume e la durata dei periodi mestruali).
- Sanguinamento o ulcere / perforazioni gastrointestinali possono

verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, senza necessariamente la presenza di segni recenti o di una storia nel paziente. Il rischio relativo aumenta con la dose, nei soggetti anziani, nei soggetti con un basso peso corporeo, nei pazienti con precedenti di ulcera gastrointestinale in particolare se complicata da emorragia o perforazione e nei pazienti in trattamento con anticoagulanti o inibitori dell'aggregazione piastrinica (vedere paragrafo 4.5). In caso di sanguinamento gastrointestinale, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

- In considerazione dell'effetto inibitorio dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, che si verifica anche a dosi molto basse e che persiste per diversi giorni, il paziente deve essere avvertito del rischio di emorragia in caso di intervento chirurgico, anche di carattere minore (es. estrazione dei denti). L'interruzione del trattamento prima dell'intervento deve essere determinata caso per caso.
- A dosi analgesiche o antipiretiche, l'acido acetilsalicilico inibisce l'escrezione di acido urico aumentandone la concentrazione sierica; alle dosi usate in reumatologia (dosi anti-infiammatorie), l'acido acetilsalicilico ha un effetto uricosurico.
- A dosi elevate utilizzate in reumatologia (dosi anti-infiammatorie), i pazienti devono essere monitorati per la possibile insorgenza di sintomi di sovradosaggio. In caso di ronzio nelle orecchie, difficoltà uditiva o vertigini e capogiri, le modalità di trattamento devono essere rivalutate. Nei bambini, si raccomanda di monitorare per salicilismo, specialmente all'inizio del trattamento.
- L'uso di questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- L'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).
- Il trattamento concomitante con levotiroxina e salicilati deve essere evitato. I salicilati possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto, in caso di assunzione concomitante di levotiroxina e salicilati, i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).
- In pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali. Pertanto deve essere prestata cautela in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico o FANS e nicorandil (vedere paragrafo 4.5).

Impiegare con precauzione: nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata; in presenza di dispositivo intrauterino.

Uso concomitante di antidiabetici, antiacidi, diuretici, glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.5).

Sconsigliato: nella gotta.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore a 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

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.

Nei pazienti che ricevono il vaccino contro la varicella l'uso di acido acetilsalicilico deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.5).

#### **Cardirene contiene lattosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni 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.

#### Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3):

- Metotrexato a dosi > 15 mg/settimana a dosi anti-infiammatorie ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die), o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico ( $\geq 500$  mg per dose e/o < 3 g die): aumentata tossicità del metotrexato, in particolare tossicità ematologica (a causa della riduzione della clearance renale di metotrexato da parte dell'acido acetilsalicilico).
- Anticoagulanti orali a dosi anti-infiammatorie ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die), o dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico ( $\geq 500$  mg per dose e/o < 3 g die) nei pazienti con storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia.

#### Associazioni non raccomandate:

- Anticoagulanti:
  - anticoagulanti orali a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico ( $\geq 500$  mg per dose e/o < 3 g die) nei pazienti senza storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia. In caso di associazione è necessario controllare il tempo di sanguinamento.
  - anticoagulanti orali a dosi di acido acetilsalicilico utilizzato per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e nei pazienti con storia di ulcera gastro-duodenale: aumentato rischio di emorragia.
- eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) e eparine non frazionate a dosi terapeutiche in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), indipendentemente dalla dose di eparina, e per le dosi anti-infiammatorie ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die) o per dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico ( $\geq 500$  mg per dose e/o < 3 g die): aumento del rischio di sanguinamenti (inibizione dell'aggregazione piastrinica e lesione della mucosa gastroduodenale da parte dell'acido acetilsalicilico). Deve essere somministrato un altro farmaco anti-

infiammatorio o un altro analgesico o antipiretico.

- Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS):
  - a dosi anti-infiammatorie ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die), o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico ( $\geq 500$  mg per dose e/o  $< 3$  g die): aumento del rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali.
- Levotiroxina: i salicilati, specialmente a dosi maggiori di 2.0 g al giorno, possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).
- Vaccino contro la varicella: si raccomanda di non somministrare salicilati ai pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione contro la varicella per un periodo di sei settimane dopo la vaccinazione. Casi di sindrome di Reye si sono verificati a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da varicella.
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina): se somministrati simultaneamente aumenta in generale il rischio di emorragia e in particolare l'emorragia del tratto digestivo superiore. Quindi, se possibile l'uso concomitante deve essere evitato.
- 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): la somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico e uricosurici oltre alla riduzione dell'effetto uricosurico porta ad una diminuzione dell'escrezione di acido acetilsalicilico e ad un suo aumento dei livelli plasmatici.
- Ticlopidina: aumento del rischio di emorragia. Se la co-somministrazione non può essere evitata, il monitoraggio clinico è raccomandato.
- Glucocorticoidi (tranne la terapia sostitutiva con idrocortisone) per dosi antinfiammatorie dell'acido acetilsalicilico ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die): aumentato rischio di emorragia.
- Pemetrexed in pazienti con lieve o moderata insufficienza renale (clearance della creatinina tra 45 ml / min e 80 ml / min): Aumento del rischio di tossicità del pemetrexed (a causa della ridotta clearance renale di pemetrexed da parte dell'acido acetilsalicilico) a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico.
- Pentossifillina: aumento del rischio di emorragia.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

- Diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die) o dosi analgesiche e antipiretiche di acido acetilsalicilico ( $\geq 500$  mg per dose e/o  $< 3$  g die): insufficienza renale acuta si può verificare in pazienti disidratati a causa della ridotta velocità di filtrazione glomerulare secondaria alla diminuzione della sintesi delle prostaglandine renali. Inoltre può verificarsi la riduzione dell'effetto antipertensivo. Assicurarsi che il paziente sia idratato e che la funzionalità renale sia controllata all'inizio del

trattamento.

- Metotrexato a dosaggi  $\leq 15$  mg/settimana a dosi anti-infiammatorie ( $\geq 1$  g per dose e/o  $\geq 3$  g die), o a dosi analgesiche o antipiretiche di acido acetilsalicilico ( $\geq 500$  mg per dose e/o  $< 3$  g die): aumento della tossicità del metotrexato, in particolare la tossicità ematologica (a causa della riduzione della clearance renale di metotrexato da parte dell'acido acetilsalicilico). La conta delle cellule ematiche deve essere controllata settimanalmente durante le prime settimane di somministrazione concomitante. Occorre un attento monitoraggio nei pazienti con insufficienza renale (anche lieve), così come nei pazienti anziani.
- 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'acido acetilsalicilico). La conta delle cellule ematiche deve essere controllata settimanalmente durante le prime settimane di co-somministrazione. Occorre un attento monitoraggio nei pazienti con insufficienza renale (anche lieve), così come nei pazienti anziani.
- 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 adsorbenti: diminuzione dell'assorbimento gastrointestinale di acido acetilsalicilico. Si raccomanda di somministrare i topici gastrointestinali e gli antiacidi almeno a 2 ore di distanza dall'acido acetilsalicilico, se possibile.
- Pemetrexed in pazienti con funzione renale normale: aumento del rischio di tossicità da pemetrexed (a causa della ridotta clearance renale di pemetrexed da parte dell'acido acetilsalicilico) a dosi anti-infiammatorie di acido acetilsalicilico. La funzione renale deve essere monitorata.
- Eparine a basso peso molecolare (e molecole affini) e 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) e eparine non frazionate a dosi terapeutiche o in pazienti anziani ( $\geq 65$  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 (da 50 mg a 375 mg/die): aumentato rischio di emorragia, specialmente in caso di storia di ulcera gastroduodenale.
- Potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica: a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto al potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica, la somministrazione concomitante di farmaci associati a rischio di sanguinamento deve essere intrapresa con cautela, mantenendo un regolare monitoraggio clinico.
- Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) con dosi di acido

acetilsalicilico utilizzate per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (da 50 mg a 375 mg/die: aumento del rischio di ulcere ed emorragie gastrointestinali).

- Glucocorticoidi (tranne idrocortisone per terapia sostitutiva) per dosi analgesiche ed antipiretiche di acido acetilsalicilico ( $\geq 500$  mg per dose e/o  $< 3$  g die): aumentato rischio di emorragia; diminuzione della salicilemia durante trattamenti con corticoidi e rischio di sovradosaggio salicilico dopo sospensione.
- Acetazolamide: si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di salicilati e acetazolamide poiché esiste un maggior rischio di acidosi metabolica.
- Nicorandil: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).
- Acido valproico: la somministrazione concomitante di salicilati e acido valproico può causare una riduzione del legame dell'acido valproico con le proteine e l'inibizione del metabolismo dell'acido valproico con conseguente aumento dei livelli sierici di acido valproico totale e libero. I livelli di valproato devono essere monitorati attentamente durante la somministrazione concomitante.
- Antidiabetici (in particolare sulfoniluree) e insulina: potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante.
- 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 (vedere paragrafo 5.1). 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 probabili effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
- Metamizolo: il metamizolo quando assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico può ridurre l'effetto sull'aggregazione piastrinica. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico per la cardioprotezione.
- Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale in particolare in quei pazienti che presentano fattori di rischio di disfunzione renale. Pertanto se tenofovir disoproxil viene cosomministrato con un FANS, si deve monitorare in modo adeguato la funzionalità renale.
- Alcool: quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico l'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4).

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

##### **Gravidanza**

- Nell'animale: è stato osservato un effetto teratogeno.
- Nell'uomo: in base a molteplici studi epidemiologici (in particolare uno studio prospettico in un alto numero di donne) non è stato constatato alcun

effetto teratogeno dell'ASA, a seguito di somministrazioni saltuarie durante il primo trimestre di gravidanza. I dati sono meno numerosi per trattamenti cronici.

L'impiego in gravidanza per lunghi periodi e la somministrazione negli ultimi tre mesi della gravidanza devono avvenire soltanto dietro prescrizione medica perché l'acido acetilsalicilico può provocare fenomeni emorragici nel feto e nella madre, ritardi di parto e, nel nascituro, precoce chiusura del dotto di Botallo. Durante gli ultimi tre mesi ed in particolare nelle ultime settimane di gravidanza, sarebbe comunque opportuno evitare l'uso di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.3).

- *Basse dosi inferiori a 100 mg/die*

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

- *Dosi tra 100-500 mg/die*

Ci sono insufficienti dati clinici relativi all'uso di acido acetilsalicilico a dosi tra 100 mg/die fino a 500 mg/die. Quindi, le raccomandazioni di seguito riportate per le dosi di 500 mg/die ed oltre si applicano anche a questo range di dosaggio (vedere paragrafo sottostante).

- *Dosi di 500 mg/die ed oltre*

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

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

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

Durante le prime 24 settimane di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se l'acido acetilsalicilico è usato da una donna in attesa di concepimento o durante le prime 24 settimane di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Oltre le 24 settimane di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare).
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios.

Alla fine della gravidanza, la madre e il neonato possono presentare:

- prolungamento del tempo di sanguinamento a causa dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica, che può manifestarsi anche dopo la somministrazione di dosi molto basse di acido acetilsalicilico;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (dopo le 24 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.3).

### **Allattamento**

L'acido acetilsalicilico passa nel latte materno: si sconsiglia quindi l'assunzione di ASA durante l'allattamento a causa del possibile rischio di comparsa di acidosi e sindrome emorragica nel lattante (vedere paragrafo 4.4).

### **Fertilità**

**-Per dosaggi di acido acetilsalicilico  $\geq$  500 mg/giorno:**

Ci sono evidenze che il medicinale, inibendo la sintesi di ciclo-ossigenasi/prostaglandine, possa causare una riduzione della fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile alla sospensione del farmaco .

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**

Non sono stati osservati effetti di Cardirene sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le frequenze non possono essere definite sulla base dei dati disponibili. Pertanto le frequenze sono elencate come "non note".

### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Sindromi emorragiche (ecchimosi, emorragia urogenitale, epistassi, sanguinamento delle gengive, porpora, ecc) con 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 potrebbe essere fatale, specialmente quando il medicinale è somministrato agli anziani.

Trombocitopenia.

Anemia emolitica in pazienti affetti da deficit di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD) (vedere paragrafo 4.4 ).

Pancitopenia, citopenia bilineare, anemia aplastica, insufficienza midollare, agranulocitosi, neutropenia, leucopenia.

### **Disturbi del sistema immunitario**

Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema.

### **Patologie del sistema nervoso**

- Mal di testa ,vertigini e capogiri che possono presentarsi con alte dosi a lungo termine. Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se il paziente manifesta episodi di capogiri.
- emorragia intracranica che può risultare fatale, specialmente negli anziani.

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

Tinnito e sordità possono presentarsi con alte dosi a lungo termine. Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se il paziente manifesta questi episodi.

### **Patologie gastrointestinali**

- Dispepsia
- Dolore addominale, ulcere gastriche e duodenali e perforazioni gastriche
- Emorragia gastrointestinale occulta o conclamata (ematemesi, melena, ecc) con conseguente anemia da carenza di ferro. Queste reazioni possono verificarsi in pazienti con o senza segni premonitori o grave storia gastrointestinale. Il rischio di sanguinamento è dose-dipendente.
- Patologie del tratto gastrointestinale superiore: esofagiti, duodenite erosiva, gastrite erosiva, ulcere esofagee, perforazioni.
- Patologie del tratto gastrointestinale inferiore: ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e grande intestino (colon e retto), colite e perforazioni intestinali.  
Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali.
- Pancreatite acuta nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

### **Patologie epatobiliari**

Aumento degli enzimi epatici, danno epatico, soprattutto epatocellulare, epatite cronica.

Sindrome di Reye (nei bambini con processi febbrili, influenza o varicella) (vedere paragrafo 4.4).

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

Orticaria, reazioni cutanee, eruzioni fisse.

### **Patologie renali e urinarie**

Insufficienza renale.

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

Episodi di sensibilizzazione (edema, orticaria, asma, crisi anafilattiche).

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

L'ASA può prolungare il travaglio e ritardare il parto.

### **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. Broncospasmo e asma.

**Patologie vascolari:**

Emorragia potenzialmente fatale, vasculite compresa la [Porpora di Schönlein-Henoch](#).

**Patologie cardiache:**

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

**Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Non nota: ematospermia.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

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

**4.9 Sovradosaggio**

Per l'acido acetilsalicilico le dosi tossiche sono comprese tra 200 mg/kg e 300 mg/kg per os.

Il rischio di sovradosaggio è importante nei soggetti anziani e in particolare nei bambini piccoli (sovradosaggio terapeutico o, più frequentemente, intossicazione accidentale).

Il sovradosaggio con salicilati, in particolare nei bambini piccoli, può portare a grave ipoglicemia e ad intossicazione potenzialmente fatale.

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

Con il sovradosaggio acuto e cronico di acido acetilsalicilico può presentarsi edema polmonare non cardiogeno pericoloso per la vita (vedere paragrafo 4.8).

Se si tiene conto della posologia raccomandata il sovradosaggio è improbabile.

**Sintomi:**

Intossicazione moderata: ronzii auricolari, sensazione di riduzione dell'acutezza uditiva, cefalea, vertigini, capogiri, confusione, nausea, sono indizi di sovradosaggio e possono essere controllati riducendo la posologia.

Intossicazione grave: febbre, iperventilazione, alcalosi respiratoria, chetosi, acidosi metabolica, coma, collasso cardiovascolare, insufficienza respiratoria, grave ipoglicemia.

**Trattamento d'emergenza:**

- Trasferimento immediato in ambiente ospedaliero specializzato
- 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

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici, Antiaggreganti piastrinici.

**Codice ATC: B01AC06**

Analgesico, antipiretico, antiaggregante piastrinico. A dosi elevate antiinfiammatorio. L'acido acetilsalicilico (ASA) è un inibitore dell'attivazione piastrinica: bloccando per acetilazione la ciclo-ossigenasi piastrinica, esso inibisce la sintesi del trombossano A<sub>2</sub>, sostanza attivatrice fisiologica liberata dalle piastrine che avrebbe un ruolo nelle complicazioni trombotiche delle lesioni aterosclerotiche.

Dosi ripetute da 20 a 325 mg determinano un'inibizione dell'attività enzimatica del 30 - 95%. A dosaggi superiori a 325 mg, l'attività inibitoria aumenta solo di poco e l'effetto sull'aggregazione piastrinica è pressoché identico.

L'effetto inibitore non si esaurisce nel corso di trattamenti prolungati ed inoltre l'attività enzimatica riprende progressivamente con il rinnovo delle piastrine entro 24 - 48 ore dopo la fine del trattamento.

Alla posologia raccomandata, l'ASA riduce la sintesi della prostaciclina endoteliale: il significato clinico di questo effetto è poco chiaro e apparentemente meno rilevante nella pratica clinica rispetto alla potenzialità teorica.

L'ASA prolunga i tempi di sanguinamento di circa il 50 - 100% in media, ma possono essere riscontrate variazioni individuali.

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.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Dopo l'assorbimento, l'acetilsalicilato di lisina si scinde nel plasma in ASA ed in lisina. L'ASA è rapidamente idrolizzato in acido salicilico.

#### Distribuzione

La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 30 - 40 minuti dall'assunzione a seconda dello stato di digiuno o meno del soggetto.

Nel plasma i salicilati sono in gran parte legati alle proteine plasmatiche.

### Biotrasformazione

I salicilati sono trasformati a livello epatico (coniugazione e idrossilazione) in metaboliti inattivi.

Al carattere saturabile della glicinoconiugazione sulla funzione acida dell'acido salicilico ed alla glucuroconiugazione sulla funzione fenolica, è attribuibile la cinetica di accumulo di cui si deve tenere conto in caso di trattamenti prolungati a posologia elevata: l'emivita di eliminazione dell'acido salicilico è dose dipendente.

### Eliminazione

L'insieme dei metaboliti, come anche l'acido salicilico, sono eliminati per via renale.

La *clearance* aumenta con l'aumentare del pH urinario.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicina, aroma di mandarino (olio essenziale di mandarino, succo di agrumi e lattosio), ammonio glicirrizato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare nel contenitore originale a temperatura inferiore a 25°C.

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

Bustine in accoppiato alluminio/polietilene.  
Scatola da 30 bustine.

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

Sciogliere il contenuto della bustina in un bicchiere di acqua.

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**

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

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

CARDIRENE 75 mg Polvere per Soluzione Orale - AIC 028717041

CARDIRENE 100 mg Polvere per Soluzione Orale - AIC 028717039

CARDIRENE 160 mg Polvere per Soluzione Orale - AIC 028717015

CARDIRENE 300 mg Polvere per Soluzione Orale - AIC 028717027

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

Data della prima autorizzazione: 28.01.1996

Data del rinnovo più recente: 29.02.2011

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

Agenzia Italiana del Farmaco