

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ANDOL[®] 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg acetilsalicilne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete zdravila Andol[®] so bele do skoraj bele, zaobljene, marmorirane tablete, premera 8 mm, z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjenim P na drugi strani. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije:

- preprečevanje in zdravljenje stanj, pri katerih se zveča agregacija trombocitov, npr. akutnega miokardnega infarkta in možganske kapi;
- dodatno zdravljenje nestabilne angine pectoris in prehodnih motenj možganskega krvnega obtoka;
- preprečevanje zamašitve aortokoronarne premostitve.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Običajen odmerek je ena tableta na dan, sicer pa je odmerjanje odvisno od zdravnikove presoje.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za acetilsalicilno kislino (npr. bronhospazem, rinitis, urtikarija), salicilate in druga nesteroidna protivnetna zdravila ali katerokoli pomožno snov,
- bolniki z bronhialno astmo,
- bolezni zgornjih prebavil (npr. gastritis, razjeda želodca in dvanajstnika),
- bolniki z motnjami hemostaze,
- bolniki s protinom,
- v zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6),
- bolniki, ki prejemajo metotreksat v odmerkih 15 mg na teden ali več.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo dajemo zelo previdno bolnikom z jetrno ali ledvično okvaro, dehidracijo, s hemoragično diatezo in bolnikom, ki se zdravijo z antikoagulansi.

Zdravljenje z acetilsalicilno kislino je treba zaradi zvečane nevarnosti krvavitve prekiniti 5 dni pred operacijo.

Zaradi nevarnosti pojava Reyevega sindroma se zdravila Andol[®] ne priporoča otrokom, mlajšim od 16 let.

Acetilsalicilna kislina lahko pri preobčutljivih posameznikih sproži bronhospazem in napad astme ali druge preobčutljivostne reakcije.

Pri bolnikih s prebavnimi težavami v anamnezi ter v prvem in drugem trimesečju nosečnosti in doječih materah je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.6).

Acetilsalicilna kislina lahko pri posameznikih z zmanjšanim izločanjem sečne kisline sproži napad protina.

Pri bolnikih z edemi nosne sluznice (nosnimi polipi) je potrebna posebna previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antacidi zmanjšajo serumsko koncentracijo salicilatov.

Po hkratni uporabi acetilsalicilne kisline in heparina ali peroralnih antikoagulantov (npr. varfarina) se zveča nevarnost krvavitve.

Acetilsalicilna kislina lahko v kombinaciji s trombolitiki in drugimi antitrombocitnimi učinkovinami (npr. tiklopidin, klopidogrel) zveča tveganje za krvavitve.

Ob sočasni uporabi salicilatov se lahko zmanjša urikozurični učinek probenecida.

Acetilsalicilna kislina lahko zveča učinek drugih nesteroidnih antirevmatikov, peroralnih antidiabetikov iz skupine sulfonilsečnin, metotreksata in valprojske kisline. Možne so interakcije med acetilsalicilno kislino in antihipertenzivi.

Ob pitju alkoholnih pijač se zveča škodljiv učinek salicilatov na sluznico prebavil.

Acetilsalicilna kislina lahko oslabi učinek diuretikov, zveča tveganje za krvavitve iz prebavil ob sočasni uporabi kortikosteroidov in zveča plazemske koncentracije digoksina.

Ekperimentalni podatki kažejo, da sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko zavre učinek nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Na voljo je malo podatkov in zaradi nezanesljivosti pri ekstrapolaciji *ex vivo* podatkov na klinične primere trdni zaključki glede redne uporabe ibuprofena niso možni. Pri občasni uporabi ibuprofena se klinično pomembni učinki ne smatrajo kot verjetni (glejte poglavje 5.1).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Čeprav klinični in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba acetilsalicilne kisline v nosečnosti varna, pa je pri nosečnicah kljub temu potrebna previdnost.

Acetilsalicilna kislina vpliva na delovanje trombocitov, zato lahko zveča tveganje za krvavitve pri otrocih, katerih matere so jo jemale med nosečnostjo.

Možna je zakasnitev poroda in podaljšanje njegovega trajanja s povečano izgubo krvi. V zadnjem trimesečju nosečnosti se je zato potrebno izogibati uporabi analgetičnih odmerkov.

Veliki odmerki acetilsalicilne kisline lahko povzročijo zaprtje fetalnega arterioznega duktusa *in utero* in morebiti tudi pljučno hipertenzijo pri novorojenčku. Posledica zlatenice pri novorojenčkih je lahko kernikterus.

Aplikacija acetilsalicilne kisline v odmerkih, večjih od 300 mg dnevno, pred rojstvom lahko povzroči znotrajlobanjske krvavitve, še zlasti pri nedonošenčkih.

Dojenje

Zaradi nevarnosti Reyevega sindroma se morajo doječe matere izogibati jemanju acetilsalicilne kisline. Redno jemanje velikih odmerkov lahko vpliva na funkcijo

trombocitov in povzroči hipoprotrombinemijo pri novorojenčkih z majhno zalogo vitamina K.

Ob rednem jemanju acetilsalicilne kisline ali ob uporabi velikih odmerkov je potrebno dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Andol[®] nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Krvavitve (npr. iz nosu, dlesni ali kože) z možnostjo podaljšanega časa krvavitve. Učinek je opazen še 4 do 8 dni po aplikaciji. Obstajajo tudi redka do zelo redka poročila o hudih krvavitvah, kot so možganske krvavitve, še zlasti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo in/ali tistih, ki sočasno jemljejo antikoagulanse, ki lahko v posameznih primerih ogrozijo življenje.
Bolezni živčevja	Poročali so o omotici in tinitusu, vendar pa ta dva neželena učinka običajno kažeta na preveliko odmerjanje.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Bronhospazem, astmatični napadi, alergijski rinitis.
Bolezni prebavil	Najpogostejši neželeni učinki so dispepsija, slabost in bruhanje. Poročali so o krvavitvah iz prebavil, ki lahko v nekaterih primerih povzročijo anemijo. Pojavijo se lahko razjede v prebavilih, ki lahko krvavijo ali perforirajo.
Bolezni sečil	Pojavijo se lahko motnje v delovanju ledvic.
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaji, urtikarija, srbenje.
Bolezni imunskega sistema	Pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije, še zlasti pri bolnikih z astmo, ki se kažejo s hudimi kožnimi reakcijami (v posameznih primerih vse do eksudativnega multifornega eritema), z možnim padcem krvnega tlaka, napadi dispneje, anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Poročali so o posameznih primerih motenj v delovanju jeter. Reyev sindrom je redka, a huda otroška bolezen, najpogosteje posledica virusne okužbe, kot sta gripa ali norice, in posledičnega jemanja acetilsalicilne kisline ali nekaterih drugih salicilatov.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zastrupitev s salicilati se običajno pojavi pri plazemskih koncentracijah, večjih od 350 mg/l (2,5 mmol/l). Večina smrtnih primerov pri odraslih se pojavi pri koncentracijah, večjih od 700 mg/l (5,1 mmol/l). Enkratni odmerki, manjši od 100 mg/kg najpogosteje ne povzročijo resne zastrupitve.

Simptomi

Običajni simptomi so bruhanje, dehidracija, tinitus, vrtoglavica, gluhost, potenje, topli udi z izrazitim pulzom, pospešeno dihanje in hiperventilacija. V večini primerov je prisotna tudi določena motnja acido-baznega ravnovesja.

Pri odraslih in otrocih, starejših od 4 let, je običajna mešana respiratorna alkalozna in metabolična acidoza z normalnim ali visokim pH arterijske krvi (normalna ali zmanjšana koncentracija vodikovih ionov). Pri otrocih, starih 4 leta ali manj, običajno prevladuje metabolična acidoza z nizkim pH arterijske krvi (zvečana koncentracija vodikovih ionov). Acidoza lahko zveča prepustnost krvno-možganske pregrade za salicilate.

Manj običajni simptomi so hematemeza, vročina, hipoglikemija, hipokaliemija, trombocitopenija, zvečano razmerje INR/PTR, znotrajžilna koagulacija, odpoved ledvic in nesrčni pljučni edem.

Znaki osrednjega živčevja, kot so zmedenost, dezorientacija, koma in konvulzije, so pri odraslih redkejši kot pri otrocih.

Zdravljenje

Odraslim bolnikom, ki so zaužili več kot 250 mg/kg acetilsalicilne kisline pred manj kot eno uro, je potrebno aplicirati aktivno oglje. Določiti je potrebno plazemsko koncentracijo salicilatov. Le-ta sama po sebi ne zadostuje za oceno resnosti zastrupitve, zato je potrebno upoštevati tudi druge klinične znake in biokemične parametre. Izločanje se lahko pospeši z naalkaljenjem urina z aplikacijo 1,26-odstotne raztopine natrijevega hidrogenkarbonata. Spremljati je potrebno pH urina.

Metabolično acidozo se lahko popravi z aplikacijo 8,4-odstotne raztopine natrijevega hidrogenkarbonata (pred tem je potrebno najprej preveriti koncentracijo kalija v serumu). Forsirano diurezo se odsvetuje, saj ne pospeši izločanja salicilatov, lahko pa povzroči pljučni edem.

Pri hudi zastrupitvi je zdravljenje izbora hemodializa. V poštev pride pri bolnikih, pri katerih je koncentracija salicilatov v plazmi večja od 700 mg/l (5,1 mmol/l) ali tudi manj, če so prisotni hudi klinični znaki ali metabolične motnje. Tveganje za toksičnost je večje pri bolnikih, mlajših od 10 let in starejših od 70, zato je lahko hemodializa pri teh bolnikih potrebna prej kot običajno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina. Oznaka ATC: B01AC06.

Acetilsalicilna kislina zavira ciklooksigenazo, encim, odgovoren za sintezo prostaglandinov, in tako deluje analgetično, protivnetno in antipiretično. Pod nekaterimi pogoji zavira tudi delovanje interleukina 1 in vezavo granulocitov na poškodovano površino krvnih žil. Stabilizira liposome in prepreči prehod makrofagov in polimorfonuklearnih levkocitov na mesto vnetja.

Analgetični učinek je posledica delovanja na periferne prostaglandine. Obstajajo dokazi, da prostaglandini zmanjšajo bolečinski prag senzornih živčnih končičev. Analgetično delovanje, ki je neodvisno od zaviranja ciklooksigenaze, potrjuje vedno več poročil.

Eksperimentalni podatki kažejo, da sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko zavre učinek nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. V študiji, v kateri so aplicirali 400 mg ibuprofena v enkratnem odmerku 8 ur pred ali 30 minut po aplikaciji acetilsalicilne kisline (v odmerku 81 mg) v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem so zabeležili zmanjšan učinek acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov. Na voljo je malo podatkov in zaradi nezanesljivosti pri ekstrapolaciji *ex vivo* podatkov na klinične primere trdni zaključki glede redne uporabe ibuprofena niso možni. Pri občasni uporabi ibuprofena se klinično pomembni učinki ne smatrajo kot verjetni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Acetilsalicilna kislina se hitro absorbira iz želodca in zgornjega dela tankega črevesa s pasivno difuzijo. Zaradi kisle želodčne vsebine ostane acetilsalicilna kislina v neioniziranem stanju, kar pospeši njeno absorpcijo.

Nekaj acetilsalicilne kisline se hidrolizira v salicilat že v steni prebavil. Po absorpciji se hitro spremeni v salicilat. Prvih 20 minut po zaužitju je acetilsalicilna kislina prevladujoča oblika zdravila v plazmi. Biološka uporabnost je približno 50-odstotna. Plazemska koncentracija je velika že pol ure po peroralni aplikaciji, največja pa je uro do dve uri po zaužitju tablet.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže od 80 do 90 % acetilsalicilne kisline. Po vseh tkivih in telesnih tekočinah se hitro razporedi. Volumen porazdelitve pri odraslih je 170 ml/kg telesne mase.

Na plazemske beljakovine se obsežno veže tudi salicilna kislina, ki se prav tako hitro razporedi po telesu. Izloča se v mleko in prehaja skozi posteljico.

Metabolizem

Salicilna kislina se presnovi predvsem v jetrih. Glavna presnovka sta salicilurična kislina in salicilfenolglukuronid.

Izločanje

Po peroralni aplikaciji 325 mg acetilsalicilne kisline se salicilna kislina izloča iz plazme od dve do tri ure; kadar so odmerki večji, pa se lahko izloča tudi od 15 do 30 ur.

Salicilna kislina se izloča z urinom. Del, ki se izloči v nespremenjeni obliki (kot salicilna kislina), je linearen z odmerkom zdravila in odvisen od pH urina (v alkalnem urinu se je izloči približno 30 %, v kislem pa le 2 %). Izloča se z glomerulno filtracijo, aktivno ledvično tubulno sekrecijo in pasivno tubulno reabsorpcijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Vrednosti LD₅₀ po peroralni uporabi so bile 960 mg/kg pri miših, 1600 mg/kg pri podganah in 1095 mg/kg pri morskih prašičkih.

Kronična toksičnost

Acetilsalicilna kislina povzroči v želodcih morskih prašičkov, podgan, psov, ljudi in drugih vrst deskvamacijo epitelija, hiperemijo, lokalne razjede in/ali krvavitve.

Acetilsalicilna kislina je pri podganah v odmerkih 120–230 mg/kg/dan povzročila renalno papilarno nekrozo in zmanjšano sposobnost koncentriranja urina. Povzročila je poškodbe intersticijskih celic in matriksa, še zlasti v papilarni regiji, ki so jim sledile spremembe tankih delov Henlejeve zanke in medularnega kapilarnega endotelija.

Genotoksičnost in kancerogenost

Acetilsalicilna kislina ni pokazala nobenih znakov mutagenosti. V raziskavah *in vivo* ni bila karcenogena.

Reproduktivna toksičnost in vpliv na razvoj

Raziskave na brejih živalih so pokazale, da lahko acetilsalicilna kislina zveča stopnjo resorpcije in povzroči prirojene okvare pri miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi:

- težki magnezijev oksid,
- koruzni škrob,
- želatina,
- predgelirani škrob,
- mikrokristalna celuloza,
- smukec.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PLIVA LJUBLJANA d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1632/10

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
19.08.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA
11.06.2010