

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aspirin protect 300 mg gastrozistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrozistentna tableta vsebuje 300 mg acetilsalicilne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrozistentna tableta
bele, okrogle tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Acetilsalicilna kislina je indicirana za uporabo pri naslednjih srčnožilnih boleznih

- za zmanjšanje tveganja umrljivosti pri bolnikih s sumom na akutni srčni infarkt
- za zmanjšanje tveganja obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih, ki so že preboleli srčni infarkt
- za sekundarno preprečevanje možganske kapi
- za zmanjšanje nevarnosti tranzitornih ishemičnih napadov (TIA) in možganske kapi pri bolnikih s TIA
- za zmanjšanje tveganja obolevnosti in smrti pri bolnikih s stabilno in nestabilno angino pectoris
- za preprečevanje tromboembolije po kirurških ali revaskularizacijskih posegih v/na arterijah (npr. PTCA, CABG, karotidna endarterektomija, arteriovenske premostitve)
- za zmanjšanje tveganja za pojav prvega srčnega infarkta pri ljudeh s srčnožilnimi dejavniki tveganja (sladkorna bolezen, hiperlipidemija, hipertenzija, debelost, kajenje, starost)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

za peroralnom uporabo

- akutni srčni infarkt

Ob sumu na srčni infarkt je treba dati čimprej začetni odmerek acetilsalicilne kisline (najmanj 200 mg do 300 mg). 30 dni po infarktu je treba jemati vzdrževalni odmerek 200 mg do 300 mg vsak dan. Po 30 dneh je treba pretehtati nadaljno zdravljenje za preprečevanje ponovitve srčnega infarkta.

Če se pri tej indikaciji uporabljajo gastrozistentne tablete, je treba prvo tableto prežvečiti, da se hitro absorbira.

- za zmanjšanje tveganja obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih, ki so že doživeli srčni infarkt 100 do 300 mg na dan
- za sekundarno preprečevanje možganske kapi 100 do 300 mg na dan
- za zmanjšanje nevarnosti tranzitornih ishemičnih napadov (TIA) in možganske kapi pri bolnikih s TIA

100 do 300 mg na dan

- za zmanjšanje tveganja obolenosti in smrti pri bolnikih s stabilno in nestabilno angino pectoris 100 do 300 mg na dan
- za preprečevanje tromboembolije po kirurških ali revaskularizacijskih posegih v/na arterijah (npr. PTCA, CABG, karotidna endarterektomija, arteriovenske premostitve) 100 do 300 mg na dan
- za zmanjšanje nevarnosti prvega srčnega infarkta pri ljudeh s srčnožilnimi dejavniki tveganja 100 mg na dan ali 300 mg vsak drugi dan

Gastrorezistentne tablete je najbolje vzeti pred jedjo z veliko tekočine.

Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila Aspirin protect pri otrocih ni bila dokazana.

Starejši bolniki

Prilagajane odmerka pri akutnem in kroničnem zdravljenju ni potrebno.

Bolniki z okvaro jeter

Acetilsalicilna kislina se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Acetilsalicilno kislino je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Acetilsalicilna kislina se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3). Acetilsalicilno kislino je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Acetilsalicilna kislina se ne sme uporabljati

- pri znani alergiji (preobčutljivosti) na acetilsalicilno kislino in druge salicilate ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1)
- pri bolnikih, ki imajo v anamnezi astmatske napade po jemanju salicilatov oz. snovi s podobnim delovanjem (nesteroidnih antirevmatikov)
- pri akutni razjedi v prebavilih
- pri povečani nagnjenosti h krvavitvam (hemoragična diateza)
- pri hudi okvari ledvic
- pri hudi okvari jeter
- pri hudem srčnem popuščanju
- pri bolnikih, ki jemljejo metotreksat v odmerkih 15 mg/teden ali več (glejte poglavje 4.5)
- zadnje tri mesece nosečnosti (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Acetilsalicilno kislino je treba posebej previdno uporabljati v naslednjih primerih

- v primeru alergije (preobčutljivosti) na druga protivnetna zdravila, antirevmatike ali druge alergenske snovi
- pri bolnikih z razjedami prebavil v anamnezi (kronična ali ponavljajoča se razjeda ali krvavitve iz prebavil v preteklosti)
- ob hkratnem zdravljenju z antikoagulantami (glejte poglavje 4.5)
- pri bolnikih z okvaro ledvic ali bolnikih z motnjami v srčnožilnem obtoku (npr. bolezni ledvičnih žil, kongestivna okvara srca, zmanjšan intravaskularni volumen, večji kirurški posegi, sepsa ali

večje krvavitve), ker acetilsalicilna kislina lahko dodatno poveča tveganje za okvaro ledvic ali akutno odpoved ledvic

- Pri bolnikih, ki imajo hudo pomanjkanje glukoze-6-fosfat dehidrogenaze, lahko acetilsalicilna kislina povzroči hemolizo ali hemolitično anemijo. Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za hemolizo so npr. visoki odmerki, zvišana telesna temperatura ali akutne okužbe.
- pri okvarah jeter
- Ibuprofen lahko prepreči učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Bolniki, ki redno uporabljajo acetilsalicilno kislino in proti bolečinam jemljejo ibuprofen, se morajo posvetovati z zdravnikom (glejte poglavje 4.5).
- Acetilsalicilna kislina lahko povzroči bronhospazem in sproži astmatičen napad ali druge preobčutljivostne reakcije. Tveganje je večje pri bolnikih z bronhialno astmo, senenim nahodom, nosnimi polipi ali kronično pljučno boleznijo. Enako velja za bolnike, ki so preobčutljivi na druge snovi (npr. kožne reakcije, srbečica, koprivnica).
- Acetilsalicilna kislina lahko zaradi zaviralnega učinka na agregacijo trombocitov, ki traja še več dni po uporabi, poveča nagnjenost h krvavitvam med kirurškim posegom in po njem (tudi pri manjših kirurških posegih, npr. izdrtju zoba). Bolniki se morajo o uporabi acetilsalicilne kisline posvetovati z zdravnikom.
- Majhni odmerki acetilsalicilne kisline zmanjšajo izločanje sečne kisline. To lahko pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem sečne kisline povzroči protin.
- Zdravila, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih za virusne okužbe (z ali brez zvišane telesne temperature), ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pri določenih virusnih boleznih, zlasti influenci A, influenci B in noricah, obstaja tveganje za pojav Reyevega sindroma – zelo redke, a potencialno smrtno nevarne bolezni, ki zahteva takojšnjo medicinsko pomoč. Tveganje se lahko poveča, če se sočasno uporablja acetilsalicilna kislina, vendar vzročna povezanost ni dokazana. Če se pri takšnih boleznih pojavi trdovratno bruhanje, je to lahko znak Reyevega sindroma.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

4.5.1 Kontraindicirano sočasno zdravljenje

metotreksat v odmerkih 15 mg/teden ali več

Hematološka toksičnost metotreksata se ob sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline poveča (protivnetna zdravila zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, salicilati izpodrivajo metotreksat iz vezavnih mest na plazemskih beljakovinah) (glejte poglavje 4.3).

4.5.2 Sočasna zdravljenja, pri katerih je potrebna posebna previdnost

metotreksat v odmerkih manjših kot 15 mg/teden

Hematološka toksičnost metotreksata se ob sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline poveča (protivnetna zdravila zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, salicilati izpodrivajo metotreksat iz vezavnih mest na plazemskih beljakovinah).

ibuprofen

Eksperimentalni 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).

antikoagulanti, trombolitiki, drugi zaviralci agregacije trombocitov, zdravila, ki vplivajo na hemostazo
Poveča se nevarnost krvavitve.

druga nesteroidna protivnetna zdravila hkrati s salicilati v velikih odmerkih

Zaradi sinergističnega učinka se poveča tveganje za pojav razjed in krvavitev iz prebavil.

selektivni zaviralci privzema serotonina

Zaradi sinergističnega učinka se poveča tveganje za pojav krvavitev iz prebavil.

digoksin

Zaradi zmanjšane izločanja skozi ledvice se poveča plazemska koncentracija digoksina.

zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, npr. inzulin, sulfonilsečnine

Veliki odmerki acetilsalicilne kisline povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov zaradi njenega hipoglikemičnega delovanja in izpodrivanja sulfonilsečnin iz vezavnih mest na plazemskih beljakovinah.

diuretiki hkrati z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih

Zaradi zmanjšanja sinteze prostaglandinov v ledvicah se zmanjša glomerulna filtracija.

sistemski glukokortikoidi, razen hidrokortizona, ki se uporablja kot nadomestno zdravljenje pri Addisonovi bolezni

Kortikosteroidi povečajo izločanje salicilatov, zato se raven salicilatov v krvi med zdravljenjem s kortikosteroidi zniža; po prenehanju zdravljenja s kortikoidi obstaja nevarnost predoziranja salicilatov.

zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) hkrati z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih

Zmanjšanje glomerulne filtracije zaradi zavrtja vazodilatacijskih prostaglandinov, poleg tega tudi zmanjšan antihipertenzivni učinek.

valprojska kislina

Zaradi izpodrivanja iz vezavnih mest na plazemskih beljakovinah se poveča toksičnost valprojske kisline.

alkohol

Acetilsalicilna kislina in alkohol delujeta aditivno, kar poveča negativen vpliv na sluznico prebavil in podaljša čas krvavitve.

zdravila za izločanje sečne kisline, npr. benzbromaron, probenecid

Zmanjša se izločanje sečne kisline (kompetitivno delovanje v ledvičnih tubulih).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali embrio/fetalni razvoj. Glede na podatke iz epidemioloških študij se uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti povezuje s povečanim tveganjem za splav, pojav malformacij srca in gastroshiz. Absolutno tveganje za srčnožilne malformacije se poveča z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se poveča s povečevanjem odmerka in trajanjem zdravljenja. V študijah na živalih je uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov pokazala povečano pred- in poimplantacijsko izgubo in embriofatalno smrtnost. Pri živalih, ki so jim dajali zaviralce sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, so poročali o povečani incidenci različnih malformacij, tudi srčnožilnih.

V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se acetilsalicilne kisline ne sme jemati, razen če je to res potrebno. Če zdravila, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino jemljejo ženske, ki želijo zanositi, ali če jih jemljejo med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše.

Med tretjim trimesečjem nosečnosti se lahko pri fetusu, ki je bil izpostavljen zaviralcem sinteze prostaglandinov, pojavijo

- kardiopulmonalna toksičnost (prezgodnje zaprtje ductus arteriosusa in pljučna hipertenzija)
- moteno delovanje ledvic, ki lahko privede do odpovedi ledvic z oligohidramnijem (premajhno količino plodovnice)

oziroma so pri materi in otroku, ki sta bila zaviralcem sinteze prostaglandinov izpostavljena na koncu nosečnosti

- možne podaljšane krvavitve zaradi antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavi že po zelo majhnih odmerkih oziroma
- zavrto krčenje maternice, kar povzroči zakasnel in podaljšan porod.

Uporaba acetilsalicilne kisline v odmerkih 100 mg/dan ali več je kontraindicirana v zadnjem trimesečju nosečnosti.

Dojenje

Majhne količine salicilatov in njihovih presnovkov prehajajo v materino mleko.

Ker do sedaj pri novorojenčkih, katerih matere so občasno jemale acetilsalicilno kislino, ni bilo opaziti neželenih učinkov, dojenja običajno ni treba prekiniti. Če matere jemljejo acetilsalicilno kislino redno ali v velikih odmerkih, je treba z dojenjem dovolj zgodaj prenehati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Aspirin protect nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki temeljijo na spontanah poročilih iz obdobja trženja. Vključene so vse oblike zdravil Aspirin, tudi peroralne oblike za kartkotrajno in dolgotrajno zdravljenje, zato razvrstitev po CIOMS III kategorijah pogostnosti ni primerna.

Organski sistem (MedDRA SOC)	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	- posthemoragična anemija ¹ - slabokrvnosti zaradi pomanjkanja železa ¹ z laboratorijskimi in kliničnimi znaki in simptomi - hemoliza ² - hemolitična anemija ²
Bolezni imunskega sistema	- preobčutljivost - preobčutljivost na zdravila - alergijski edem, angioedem - anafilaktične reakcije - anafilaktični šok z laboratorijskimi in kliničnimi znaki
Bolezni živčevja	- cerebralne in intrakranialne krvavitve ⁵ - omotica
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	- zvonjenje v ušesih
Srčne bolezni	- kardiorespiratorni distress sindrom ³
Žilne bolezni	- krvavitve - krvavitve pri kirurških posegih - hematomi - krvavitve v mišice
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	- krvavitve iz nosu - sindrom astme zaradi protibolečinskih zdravil

	<ul style="list-style-type: none"> - rinitis - kongestija nosne sluznice
Bolezni prebavil	<ul style="list-style-type: none"> - dispepsija - bolečine v prebavilih - bolečine v trebuhu - krvavitve iz dlesni - vnetje prebavil - razjede v prebavilih - krvavitve v prebavilih - perforacije v prebavilih z laboratorijskimi in kliničnimi znaki in simptomi.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<ul style="list-style-type: none"> - motnje delovanja jeter - povečane vrednosti transaminaz
Bolezni kože in podkožja	<ul style="list-style-type: none"> - izpuščaj - koprivnica - srbenje
Bolezni sečil	<ul style="list-style-type: none"> - urogenitalne krvavitve - okvare ledvic⁴ - akutna odpoved ledvic⁴
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	<ul style="list-style-type: none"> - glejte poglavje 4.9 Prekomerno odmerjanje

¹ zaradi krvavitev

² pri bolnikih s hudim pomanjkanjem glukoze-6-fosfat dehidrogenaze

³ pri hudih alergijskih reakcijah

⁴ pri bolnikih s predhodnimi okvarami ledvic ali motnjami v srčnožilnem krvnem obtoku

⁵ največkrat pri bolnikih z neurejeno hipertenzijo in/ali bolnikih, ki jemljejo antihemostatike

4.9 Preveliko odmerjanje

Zastrupitev s salicilati (> 100 mg/kg/dan več kot dva dni lahko povzroči zastrupitev) je lahko posledica kronične terapevtske uporabe, zastrupitve ali življenjsko ogrožujoče akutne zastrupitve (prekomernega odmerjanja) zaradi nenamerne zaužitja prevelikega odmerka npr. pri otrocih ali namerne zastrupitve.

Kronična zastrupitev s salicilati je lahko težko prepoznavna, ker so znaki ali simptomi neznčilni. Blaga kronična zastrupitev s salicilati ali salicilizem se običajno pojavi po ponavljajoči se uporabi velikih odmerkov. Kot simptomi se pojavijo omotica, vrtoglavica, zvonjenje v ušesih, gluhost, znojenje, navzea, bruhanje, glavobol, zmedenost, ki so lahko manj izraziti pri uporabi manjših odmerkov. Zvonjenje v ušesih se pojavi pri plazemskih koncentracijah od 150 do 300 mikrogramov/ml. Hudi neželeni učinki se pojavijo pri plazemskih koncentracijah večjih od 300 mikrogramov/ml.

Značilnost akutne zastrupitve je huda motnja v kislinsko-baznem ravnovesju in je odvisna od starosti in stopnje zastrupitve. Pri otrocih se najpogosteje kaže kot metabolna acidoza. Stopnje zastrupitve se ne da predvideti samo iz plazemske koncentracije. Absorpcija acetilsalicilne kisline je lahko zakasnela zaradi počasnejšega praznjenja želodca, čvrstih tvorb v želodcu (netopnih skupkov zdravil) ali kot posledica zaužitja gastrorezistentnih pripravkov. Ukrepi pri zastrupitvi z acetilsalicilno kislino so odvisni od obsega, stopnje in kliničnih simptomov in morajo biti v skladu s standardnimi ukrepi pri zastrupitvah. Običajno se priporoča pospešitev izločanja zdravila kot tudi vzpostavitev elektrolitskega in kislinsko-baznega ravnovesja.

Zaradi zapletenih patofizioloških učinkov pri zastrupitvi s salicilati, so lahko prisotni naslednji znaki in simptomi:

<i>Znaki in simptomi</i>	<i>Izvidi preiskav</i>	<i>Ukrepi</i>
BLAGA DO ZMerna ZASTRUPITEV		izpiranje želodca, uporaba medicinskega oglja, izzvana alkalna diureza
tahipneja, hiperventilacija, respiratorna alkalozna	alkalemija, alkalurija	nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov
čezmerno znojenje		
slabost, bruhanje		
ZMerna DO HUDA ZASTRUPITEV		izpiranje želodca, uporaba medicinskega oglja, izzvana alkalna diureza, hemodializa v hudih primerih
respiratorna alkalozna s kompenzatorno presnovno acidozo	acidemija, acidurija	nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov
zvišana telesna temperatura		nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov
motnje dihanja (hiperventilacija, nekardiogeni pljučni edem, zastoj dihanja, dušenje)		
kardiovaskularne motnje (aritmije, hipotenzija, srčni zastoj)	t.j. krvni tlak, spremembe na EKG	
izguba tekočine in elektrolitov (dehidracija, oligurija, okvara ledvic)	t.j. hipokaliemija, hipernatriemija, hiponatriemija, motnje v delovanju ledvic	nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov
motnje v presnovi glukoze, ketoza	hiperglikemija hipoglikemija (predvsem pri otrocih) povečane vrednosti ketonov	
zvonjenje v ušesih, motnje sluha		
krvavitve v prebavilih		
hematološke motnje: zaviranje trombocitov do koagulopatij		
nevrolške motnje: toksična encefalopatija in depresija osrednjega živčnega sistema, ki lahko privede do zaspanosti, zmedenosti, kome in krčev		

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina; oznaka ATC: B01AC06

Mehanizem delovanja

Acetilsalicilna kislina zavira agregacijo trombocitov. Zavira nastajanje tromboksana A₂ v trombocitih. Njeno delovanje je posledica ireverzibilnega zaviranja ciklooksigenaze (COX-1).

Farmakodinamični učinki

Ireverzibilno zaviranje ciklooksigenaze je še posebej izrazito pri trombocitih, ker trombociti ne morejo ponovno sintetizirati tega encima. Domnevajo, da acetilsalicilna kislina tudi drugače zaviralno učinkuje na trombocite. Acetilsalicilna kislina spada v skupino kislih nesteroidnih protivnetnih zdravil z analgetičnimi, antipiretičnimi in protivnetnimi lastnostmi.

Klinična učinkovitost

Zaradi zaviralnega učinka na agregacijo trombocitov, se uporablja za zdravljenje različnih žilnih bolezni. Veliki peroralni odmerki se uporabljajo za lajšanje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature, npr. pri prehladu ali gripi, za zniževanje zvišane telesne temperature in za lajšanje bolečin v sklepih in mišicah ter pri akutnih in kroničnih vnetnih boleznih, kot so revmatoidni artritis, osteoartritoza in ankilozirajoči spondilitis.

Eksperimentalni podatki kažejo, da sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko zavre učinek nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. V eni 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

Absorpcija in porazdelitev

Acetilsalicilna kislina se po peroralnem zaužitju iz prebavil absorbira hitro in popolnoma. Acetilsalicilna kislina se med absorpcijo in po njej pretvori v svoj glavni presnovek – salicilno kislino. Največja plazemska koncentracija acetilsalicilne kisline je dosežena po 10 do 20 minutah, salicilne kisline pa po 0,3 do 2 urah. Ker je gastrozistentna obloga tablet Aspirin protect odporna proti kislini, se učinkovina ne sprosti v želodcu, ampak v alkalnem okolju črevesja. Zato je po zaužitju gastrozistentnih tablet absorpcija acetilsalicilne kisline zakasnjena za 3 – 6 ur v primerjavi z navadnimi tabletami.

Acetilsalicilna kislina in salicilna kislina se vežeta na plazemske beljakovine in se hitro porazdelita po celem telesu. Salicilna kislina prehaja skozi placento in se izloča v materino mleko.

Presnova in izločanje

Salicilna kislina se izloča pretežno skozi jetra. Glavni presnovki so salicilurična kislina, salicilfenolniglukuronid, salicilacilglukuronid, gentizinska kislina in gentizurična kislina.

Izločanje salicilne kisline je odvisno od odmerka, kajti zmogljivost jetrnih encimov omejuje presnovo. Razpolovna doba izločanja traja po zaužitju majhnih odmerkov dve do tri ure, po zaužitju velikih pa okoli 15 ur. Salicilna kislina in njeni presnovki se izločajo v glavnem skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih so salicilati v velikih odmerkih povzročili okvare ledvic, ne pa kakšnih drugih organskih sprememb.

Acetilsalicilno kislino so glede mutagenosti obširno preučevali *in vitro* in *in vivo*; relevantnih dokazov o mutagenem potencialu niso našli. Enako velja za študije kancerogenosti. Salicilati so v študijah na živalih učinkovali teratogeno pri številnih različnih vrstah živali. Po prenatalni izpostavljenosti so

opisane motnje implantacije, embriotoksični in fetotoksični učinki ter okrnjena sposobnost učenja pri potomcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro:

uprašena celuloza

koruzni škrob

gastrorezistentna obloga:

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1, 30 odstotna disperzija

polisorbat 80 (E433)

natrijev lavrilsulfat

smukec (E553b)

trietilcitrat (E1505)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škafka s 30 gastrorezistentnimi tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu iz PP/Al).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d. o. o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00220/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.06.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 19.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.05.2015