

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Acetilsalicilna kislina Krka 75 mg gastrozistentne tablete
 Acetilsalicilna kislina Krka 100 mg gastrozistentne tablete
 Acetilsalicilna kislina Krka 160 mg gastrozistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrozistentna tableta vsebuje 75 mg, 100 mg ali 160 mg acetilsalicilne kisline.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

75 mg: laktoza monohidrat..... 45 mg na tableto.
 sončno rumeno (E110)..... 0,0006 mg na tableto.

100 mg: laktoza monohidrat..... 60 mg na tableto.

160 mg: laktoza monohidrat..... 96 mg na tableto.
 lecitin (sojin) (E322)..... 0,42 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrozistentna tableta

Acetilsalicilna kislina Krka 75 mg: rožnate, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete premera okoli 7,2 mm.

Acetilsalicilna kislina Krka 100 mg: bele, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete premera okoli 8,1 mm.

Acetilsalicilna kislina Krka 160 mg: rumene, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete premera okoli 9,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Preprečevanje ponovitve srčnega infarkta,
- preprečevanje obolevnosti zaradi srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s stabilno angino pektoris,
- nestabilna angina pektoris v anamnezi, razen akutne faze bolezni,
- preprečevanje zamašitve presadka po premostitveni operaciji koronarnih arterij (CABG – *Coronary Artery Bypass Grafting*),
- koronarna angioplastika, razen v akutni fazi,
- preprečevanje ponovitve prehodnega ishemičnega napada (TIA – *Transient Ischaemic Attack*) in ishemičnih srčno-žilnih dogodkov (CVA – *Cerebrovascular Accident*) po izključitvi možganske krvavitve.

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Krka se ne priporoča za zdravljenje nujnih stanj. Njegova uporaba je omejena na sekundarno preventivo v okviru kroničnega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

PI_Text048841_2	10.03.2023 - Updated: 20.03.2023	Page 1 of 12
-----------------	----------------------------------	--------------

JAZMP-R/001-08.03.2023

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Odmerjanje

Odrasli

Preprečevanje ponovitve srčnega infarkta:

priporočeni odmerek je 75–160 mg enkrat na dan.

Preprečevanje obolevnosti zaradi srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s stabilno angino pectoris:

priporočeni odmerek je 75–160 mg enkrat na dan.

Nestabilna angina pectoris v anamnezi, razen akutne faze bolezni:

priporočeni odmerek je 75–160 mg enkrat na dan.

Preprečevanje zamašitve presadka po premostitveni operaciji koronarnih arterij:

priporočeni odmerek je 75–160 mg enkrat na dan.

Koronarna angioplastika, razen v akutni fazi:

priporočeni odmerek je 75–160 mg enkrat na dan.

Preprečevanje ponovitve prehodnega ishemičnega napada in ishemičnih srčno-žilnih dogodkov po izključitvi možganske krvavitve:

priporočeni odmerek je 75–325 mg enkrat na dan.

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Krka se ne sme uporabljati v višjih odmerkih, razen če tako svetuje zdravnik, odmerek pa ne sme biti višji od 325 mg na dan.

Pri odmerjanju je treba upoštevati nacionalne in lokalne smernice glede zdravljenja.

Starejši bolniki

V splošnem je treba acetilsalicilno kislino pri starejših bolnikih zaradi večje dovzetnosti za pojav neželenih učinkov uporabljati previdno. Ob odsotnosti hude okvare ledvic ali jeter se priporoča uporaba običajnega odmerka za odrasle (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zdravljenje je treba spremljati v rednih časovnih intervalih.

Pediatrična populacija

Acetilsalicilne kisline ne smejo jemati otroci in mladostniki, mlajši od 16 let, razen po nasvetu zdravnika, ki je presodil, da koristi odtehtajo tveganja (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Tablete je treba pogoltniti cele z zadostno količino tekočine (pol kozarca vode). Tablete imajo gastrozistentno oblogo, ki preprečuje draženje prebavil, zato se ne smejo drobiti, lomiti ali žvečiti.

Trajanje zdravljenja

Dolgotrajno zdravljenje z najmanjšim možnim odmerkom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali zaviralce sinteze prostaglandinov (npr. nekateri bolniki z astmo lahko dobijo astmatični napad ali omedlijo) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- aktivna peptična razjeda ali ponavljajoča se peptična razjeda v anamnezi in/ali želodčne/črevesne krvavitve ali druge vrste krvavitev, npr. možganske krvavitve;
- hemoragična diateza; motnje koagulacije, kot sta hemofilija in trombocitopenija;
- huda okvara jeter;

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- huda okvara ledvic;
- hudo srčno popuščanje;
- odmerki, večji od 100 mg/dan, med tretjim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- uporaba metotreksata v odmerku, večjem od 15 mg/teden (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Krka ni primerno za uporabo kot protivnetno, analgetično ali antipiretično zdravilo.

Zdravilo je primerno za uporabo pri odraslih in mladostnikih, starih 16 let ali več. Uporaba zdravila ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, razen če pričakovane koristi odtehtajo tveganja. Pri nekaterih otrocih lahko uporaba acetilsalicilne kisline prispeva k razvoju Reyevega sindroma.

Obstaja povečano tveganje za pojav krvavitev in podaljšanega časa krvavenja, še posebej med operativnim posegom ali po njem (celo v primeru manjših posegov, npr. ob izdrtju zoba). Pred operativnim posegom je zato potrebna previdnost pri uporabi; to velja tudi v primeru izdrtja zoba. Zdravljenje bo morda treba začasno prekiniti.

Uporaba zdravila Acetilsalicilna kislina Krka ni priporočljiva v primeru menoragije, ker lahko poveča menstrualno krvavitev.

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Krka je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hipertenzijo ter pri bolnikih z želodčno razjedo, razjedo dvanajstnika ali epizodami krvavitev v anamnezi in pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantmi.

Bolniki morajo obvestiti svojega zdravnika o vsaki neobičajni krvavitvi. V primeru krvavitve iz prebavil ali razjede prebavil je treba zdravljenje prekiniti.

Acetilsalicilno kislino je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ali jeter (v primeru hude okvare je zdravilo kontraindicirano) in pri dehidriranih bolnikih, ker lahko uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) poslabša delovanje ledvic. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je treba redno izvajati teste preverjanja delovanja jeter.

Acetilsalicilna kislina lahko sproži bronhospazem in napade astme ali druge preobčutljivostne reakcije. Tveganje je večje pri bolnikih, ki že imajo astmo, seneni nahod, nosne polipe ali kronične bolezni dihal. Tveganje je večje tudi pri bolnikih, ki se odzivajo z alergijskimi reakcijami tudi na druge snovi (npr. z reakcijami na koži, srbenjem ali urtikarijo).

O resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, so v povezavi z uporabo acetilsalicilne kisline poročali redko (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z zdravilom Acetilsalicilna kislina Krka je treba prekiniti ob prvih znakih izpuščaja na koži, sprememb na sluznici ali pojavu drugih znakov preobčutljivosti.

Starejši bolniki so še posebej dovzetni za neželene učinke nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR), vključno z acetilsalicilno kislino, še posebej za krvavitve v prebavilih in perforacije, ki so lahko usodne (glejte poglavje 4.2). Bolnike, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje, je treba redno spremljati.

Zaradi povečane nevarnosti za pojav krvavitev, sočasno zdravljenje z zdravilom Acetilsalicilna kislina Krka in drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo (npr. antikoagulantni, kot so varfarin, trombolitiki in zaviralci agregacije trombocitov, protivnetnimi zdravili in selektivnimi zaviralci privzema serotonina), razen v strogo indiciranih primerih ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če se sočasnemu zdravljenju ni mogoče izogniti, je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika glede znakov krvavitev.

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek razjed, kot so kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, selektivni zaviralci privzema serotonina in deferasiroks (glejte poglavje 4.5).

Acetilsalicilna kislina v majhnih odmerkih zmanjša izločanje sečne kisline. Pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem sečne kisline zato lahko sproži napade protina (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Krka je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Krka lahko pri prekomernem odmerjanju poveča tveganje za hipoglikemijo pri bolnikih, ki se zdravijo s sulfonilsečninami ali insulini (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Krka 75 mg vsebuje sončno rumeno z aluminijevim pigmentom (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Krka 160 mg vsebuje sojin lecitin, ki je lahko vir sojinih beljakovin, zato ga ne smejo jemati bolniki, alergični na sojo ali arašide, zaradi tveganja pojava preobčutljivostnih reakcij.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

Metotreksat (uporabljen v odmerkih > 15 mg/teden)

Sočasna uporaba metotreksata in acetilsalicilne kisline poveča hematološko toksičnost metotreksata, saj acetilsalicilna kislina zmanjša ledvični očistek metotreksata. Sočasna uporaba metotreksata (v odmerkih > 15 mg/teden) in zdravila Acetilsalicilna kislina Krka je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Nepriporočljive kombinacije

Učinkovine za pospeševanje izločanja sečne kisline, npr. probenecid, sulfinpirazon

Salicilati izničijo učinek probenecida in sulfinpirazona. Tej kombinaciji se je zato treba izogibati.

Kombinacije, pri katerih je pri uporabi potrebna previdnost oz. jih je treba upoštevati

Antikoagulantni in trombolitiki, npr. kumarin, heparin, varfarin, alteplaza

Povečano tveganje za pojav krvavitev zaradi zavrtja funkcije trombocitov, poškodbe sluznice dvanajstnika in izpodrivanje peroralnih antikoagulantov z mest vezave na plazemskih beljakovinah. Potrebno je spremljanje časa krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenja z acetilsalicilno kislino se še posebej ne sme uvesti v prvih 24 urah po zdravljenju z alteplazo pri bolnikih z akutno možgansko kapjo. Sočasna uporaba zato ni priporočena.

Učinkovine, ki zavirajo agregacijo trombocitov (npr. klopidogrel, tiklopidin, cilostazol in dipiridamol), in selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors; npr. sertralin in paroksetin)

Povečano je tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine za zdravljenje diabetesa, npr. sulfonilsečnine in insulin

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Salicilati lahko povečajo hipoglikemični učinek učinkovin za zdravljenje diabetesa. Pri uporabi velikih odmerkov salicilatov je zato lahko potrebno zmanjšati odmerek učinkovin za zdravljenje diabetesa. Priporočene so pogostejše kontrole glukoze v krvi.

Digoksin in litij

Acetilsalicilna kislina zmanjša izločanje digoksina in litija skozi ledvice, zaradi česar se poveča njuna koncentracija v plazmi. Ob začetku in prekinitvi zdravljenja z acetilsalicilno kislino se priporoča spremljanje plazemskih koncentracij digoksina in litija. Mogoče bo potrebno prilagoditi odmerek.

Diuretiki in antihipertenzivi

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih učinkovin. Potrebno je skrbno spremljanje krvnega tlaka. Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline v velikih odmerkih z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), antagonist receptorjev angiotenzina II in zaviralcev kalcijevih kanalčkov poveča tveganje za nastanek akutne ledvične insuficience.

Diuretiki Henlejeve zanke: obstaja nevarnost za pojav akutne ledvične odpovedi kot posledice zmanjšane glomerulne filtracije zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov v ledvicah. Priporoča se hidriranje bolnika in spremljanje delovanja ledvic ob začetku zdravljenja. V primeru povezave z verapamilom je treba spremljati čas krvavitve.

Zaviralci karboanhidraze (acetazolamid)

Sočasna uporaba lahko povzroči hudo acidozo in povečano toksičnost za osrednje živčevje.

Kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje

Tveganje za nastanek razjed v prebavilih in krvavitve se lahko poveča ob sočasni uporabi acetilsalicilne kisline in kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

Metotreksat (uporabljen v odmerkih < 15 mg/teden)

Sočasna uporaba metotreksata in acetilsalicilne kisline lahko poveča hematološko toksičnost metotreksata, saj acetilsalicilna kislina zmanjša ledvični očistek metotreksata. V prvih tednih sočasnega zdravljenja je zato treba v tedenskih intervalih spremljati krvno sliko. V primeru okvare ledvic, tudi samo blage, in pri starejših bolnikih je treba nadzor okrepiti.

Druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR)

Zaradi sinergističnega učinka se poveča tveganje za nastanek razjed in krvavitve iz prebavil.

Ibuprofen

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino zavre učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Vendar pa zaradi omejenih podatkov in nezanesljivosti ekstrapolacije *ex vivo* podatkov v klinično situacijo ni možno podati zanesljivih zaključkov glede redne uporabe ibuprofena. Ob občasni uporabi ibuprofena ni pričakovati klinično pomembnih učinkov (glejte poglavje 5.1).

Metamizol

Metamizol lahko zmanjša učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo nizke odmerke acetilsalicilne kisline za srčno-žilno zaščito.

Ciklosporin, takrolimus

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) in ciklosporina ali takrolimusa lahko poveča nefrotoksičnost ciklosporina in takrolimusa. Ob sočasni uporabi teh učinkovin in acetilsalicilne kisline je treba spremljati delovanje ledvic.

Valproat

PI_Text048841_2	10.03.2023 - Updated: 20.03.2023	Page 5 of 12
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poročajo, da acetilsalicilna kislina zmanjša vezavo valproata na serumske albumine in tako poveča koncentracijo prostega valproata v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja.

Fenitoin

Salicilati zmanjšajo vezavo fenitoina na plazemske albumine, kar lahko povzroči znižan skupni nivo fenitoina v plazmi in povečan delež prostega fenitoina. Koncentracija nevezanega fenitoina in s tem terapevtski učinek nista pomembno spremenjena.

Alkohol

Sočasno uživanje alkohola in acetilsalicilne kisline poveča tveganje za pojav krvavitv v prebavilih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Majhni odmerki (do 100 mg na dan):

Rezultati kliničnih študij kažejo, da naj bi bili odmerki do 100 mg na dan, za omejeno uporabo v nosečnosti, varni. V tem primeru je potreben poseben nadzor.

Odmerki od 100 mg do 500 mg na dan:

Glede varnosti uporabe odmerkov, večjih od 100 mg do 500 mg na dan, ni na voljo dovolj kliničnih izkušenj. Za to območje odmerjanja zato veljajo enaka priporočila kot za spodaj opisane odmerke 500 mg na dan in večje odmerke.

Odmerki 500 mg na dan in večji odmerki:

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali embriofetalni razvoj. Podatki epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za pojav spontanih splavov, srčnih okvar in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne okvare je bilo povečano z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno veča z večanjem odmerka in trajanjem zdravljenja.

Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih je pokazala povečano pre- in postimplantacijsko izgubo in embriofetalno smrtnost. Hkrati se je pri uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze pojavila povečana pogostnost različnih okvar, vključno s srčno-žilnimi okvarami.

Acetilsalicilna kislina se med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebna. Če acetilsalicilno kislino jemlje ženska, ki poskuša zanositi ali je v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše.

V zadnjem trimesečju nosečnosti se lahko pri plodu, ki je izpostavljen kateremu koli zaviralcu sinteze prostaglandinov, pojavijo:

- kardiopulmonalna toksičnost (s prezgodnjim zaprtjem ductusa arteriosusa in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem.

Pri materi in novorojenčku, ki sta bila izpostavljena zaviralcem sinteze prostaglandinov, se lahko ob koncu nosečnosti pojavi:

- podaljšanje časa krvavitve (antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi že pri zelo majhnih odmerkih),
- zavrto krčenje maternice, kar povzroči zakasnel ali podaljšan porod.

Zaradi teh pojavov je jemanje acetilsalicilne kisline v odmerkih 100 mg/dan ali več v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano.

Dojenje

PI_Text048841_2	10.03.2023 - Updated: 20.03.2023	Page 6 of 12
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Salicilati in njihovi presnovki se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Do danes o neželenih učinkih pri dojenih otrocih niso poročali. Kratkotrajna uporaba acetilsalicilne kisline v priporočenem odmerku zato ne zahteva prekinitve dojenja. V primeru dolgotrajnega zdravljenja in/ali uporabe acetilsalicilne kisline v večjih odmerkih pa je treba dojenje ukiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Acetilsalicilna kislina Krka na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Glede na farmakodinamične lastnosti in neželene učinke acetilsalicilne kisline ni pričakovati vpliva na reakcijski čas in na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10000$)
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	povečana nagnjenost h krvavitvam		trombocitopenija, granulocitoza, aplastična anemija	primeri krvavitev s podaljšanim časom krvavitve, kot so krvavitve iz nosu in krvavitve dlesni; simptomi lahko vztrajajo še 4–8 dni po ukinitvi zdravljenja z acetilsalicilno kislino; posledica tega je lahko povečano tveganje za nastanek krvavitev med kirurškimi posegi; obstoječe (hematemeza, melena) ali okultne krvavitve v prebavilih, ki lahko povzročijo anemijo s pomanjkanjem železa (pogosteje pri večjih odmerkih)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, angioedem, alergični edem, anafilaktične reakcije,	

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			vključno s šokom	
Presnovne in prehranske motnje				hiperurikemija, hipoglikemija
Bolezni živčevja			intrakranialna krvavitev	glavobol, vrtoglavica
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				poslabšanje sluha, tinitus
Žilne bolezni			hemoragični vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis, dispneja	bronhospazem, napadi astme	
Bolezni prebavil	dispepsija; slabost, bruhanje, driska		huda krvavitev v prebavilih	razjeda želodca ali dvanajstnika in perforacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			Reyev sindrom	zmanjšano delovanje jeter, povišane vrednosti jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja		koprivnica	Stevens-Johnson sindrom, Lyellov sindrom, purpura, nodozni eritem, multififormni eritem	
Bolezni sečil				okvara ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk			menoragija	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kljub znatnim razlikam med posamezniki velja, da je za odrasle toksičen odmerek približno 200 mg/kg, za otroke pa približno 100 mg/kg. Smrtni odmerek acetilsalicilne kisline je 25–30 gramov. Plazemske koncentracije salicilatov nad 300 mg/l kažejo na zastrupitev. Plazemske koncentracije nad 500 mg/l pri odraslih in nad 300 mg/l pri otrocih večinoma povzročijo hude toksične učinke.

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preveliko odmerjanje je lahko škodljivo za starejše bolnike in še posebej za majhne otroke (odmerjanje, ki je večje od priporočenega, ali pogosto nenamerno preveliko odmerjanje (zastrupitev) je lahko usodno).

Simptomi blage zastrupitve

Tinnitus, motnje sluha, glavobol, vrtoglavica, zmedenost in prebavni simptomi (slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu).

Simptomi hude zastrupitve

Simptomi so povezani s hudimi motnjami kislinsko-bazičnega ravnovesja. Najprej se pojavi hiperventilacija, ki povzroči respiratorno alkalozo. Sledi respiratorna acidoza zaradi zavrtja dihalnega centra. Dodatno salicilati povzročijo še metabolično acidozo.

Pri majhnih otrocih zastrupitve pogosto ne opazimo, dokler ne dosežejo pozne faze zastrupitve in so običajno v fazi acidoze.

Lahko se pojavijo tudi naslednji simptomi: zvišana telesna temperatura in znojenje, ki povzročita dehidracijo; nemir, krči, halucinacije in hipoglikemija. Depresija živčnega sistema lahko povzroči komo, kardiovaskularni kolaps ali zastoj dihanja.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Bolnika, ki je zaužil toksičen odmerek, je potrebno hospitalizirati. V primeru zmerne zastrupitve je treba pri bolniku izzvati bruhanje.

Če zgoraj omenjeni ukrep ne uspe, se v prvi uri po zaužitju znatne količine zdravila lahko poskusi z izpiranjem želodca. Kasneje se da bolniku aktivno oglje (adsorbent) in natrijev sulfat (odvajalo).

Aktivno oglje se lahko da kot enkratni odmerek (odmerek 50 g za odrasle in 1 g/kg telesne mase za otroke do 12 let).

Sledi naalkaljenje urina (250 mmol NaHCO₃ v treh urah) ob spremljanju pH vrednosti urina.

V primeru hude zastrupitve ima prednost hemodializa.

Druge simptome se zdravi simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC06

Mehanizem delovanja

Acetilsalicilna kislina zavira aktivacijo trombocitov: z acetilacijo blokira ciklooksigenazo v trombocitih in zavira sintezo tromboksana A₂, fiziološkega aktivatorja, ki ga sproščajo trombociti in sodeluje pri zapletih zaradi ateromatoznih lezij.

Inhibicija sinteze tromboksana A₂ je ireverzibilna; trombociti, ki nimajo jedra, namreč niso sposobni (zaradi pomanjkanja sposobnosti tvorbe beljakovin) sintetizirati nove ciklooksigenaze, ki jo je acetilirala acetilsalicilna kislina.

Farmakodinamični učinki

Ponavljajoči se odmerki od 20 do 325 mg zavrejo od 30 do 95 % encimske aktivnosti.

Zaradi ireverzibilnosti vezave učinek traja celo življenjsko dobo trombocita (7 do 10 dni). Zaviralni učinek se ob dolgotrajnem zdravljenju ne izčrpa, encimska aktivnost pa se postopno zvišuje po obnovitvi trombocitov 24 do 48 ur po prekinitvi zdravljenja.

Acetilsalicilna kislina v povprečju podaljša čas krvavitve za 50 do 100 %, z odstopi od teh vrednosti pri posameznikih.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino zavre učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov.

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V študiji, v kateri je bil enkratni odmerek 400 mg ibuprofena dan do 8 ur pred ali do 30 minut po odmerku acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg), so opazili zmanjšan učinek na tvorbo tromboksana in agregacijo trombocitov. Vendar pa zaradi omejenih podatkov in nezanesljivosti ekstrapolacije *ex vivo* podatkov v klinično situacijo ni možno podati zanesljivih zaključkov glede redne uporabe ibuprofena. Ob občasni uporabi ibuprofena ni pričakovati klinično pomembnih učinkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se acetilsalicilna kislina hitro in popolnoma absorbira iz prebavil. Absorpcija v glavnem poteka v proksimalnem delu tankega črevesa. Znatno del odmerka se hidrolizira v salicilno kislino že med absorpcijo v steni črevesja. Stopnja hidrolize je odvisna od deleža absorpcije.

Po zaužitju gastrorezistentnih tablet zdravila Acetilsalicilna kislina Krka na prazen želodec so maksimalne koncentracije acetilsalicilne kisline v plazmi dosežene v približno 3,5 ure in salicilne kisline v približno 4,5 ure. Če se tablete vzame s hrano, so maksimalne koncentracije v plazmi dosežene približno 3 ure kasneje kot ob zaužitju na prazen želodec.

Porazdelitev

Tako acetilsalicilna kislina kot njen glavni presnovek salicilna kislina se v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, predvsem albumine, in se hitro porazdelita v vse dele telesa. Delež salicilne kisline, ki se veže na beljakovine, je močno odvisen od koncentracije salicilne kisline in albuminov. Volumen porazdelitve acetilsalicilne kisline je približno 0,16 l/kg telesne mase. Salicilna kislina počasi difundira v sinovialno tekočino, prehaja preko posteljice in se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Acetilsalicilna kislina se hitro presnovi v salicilno kislino, razpolovni čas je 15–30 minut. Salicilna kislina se nato pretvori predvsem v glicin in konjugate glukuronske kisline. V sledovih nastaja tudi gentizinska kislina.

Kinetika izločanja salicilne kisline je odvisna od odmerka, presnova je namreč omejena z encimsko kapaciteto jeter. Razpolovni čas izločanja zato variira in je njegova vrednost 2–3 ure pri majhnih odmerkih, 12 ur pri običajnih protibolečinskih odmerkih in 15–30 ur pri velikih terapevtskih odmerkih ali zastrupitvah.

Izločanje

Salicilna kislina in njeni presnovki se v glavnem izločajo skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil acetilsalicilne kisline je dobro dokumentiran.

Salicilati v eksperimentalnih študijah na živalih, razen poškodb ledvic, niso povzročali drugih poškodb organov.

V študijah na podganah so opazili fetotoksične in teratogene učinke acetilsalicilne kisline pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. Klinični pomen ni znan, odmerki, ki so bili uporabljeni v predkliničnih študijah, so bili namreč veliko večji (najmanj 7-krat večji) od največjega priporočenega odmerka za srčno-žilne indikacije.

Acetilsalicilno kislino so intenzivno preučevali glede mutagenega in karcinogenega delovanja. Zbrani rezultati študij pri miših in podganah ne kažejo pomembnih znakov mutagenega ali karcinogenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

PI_Text048841_2	10.03.2023 - Updated: 20.03.2023	Page 10 of 12
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Acetilsalicilna kislina Krka 75 mg

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krompirjev škrob

Filmska obloga:

smukec
triacetin
30 % disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
natrijev lavrilsulfat*
polisorbat 80*
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
karmin (E120)
sončno rumeno z aluminijevim pigmentom (E110)

Acetilsalicilna kislina Krka 100 mg

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krompirjev škrob

Filmska obloga:

smukec
triacetin
30 % disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
natrijev lavrilsulfat*
polisorbat 80*

Acetilsalicilna kislina Krka 160 mg

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krompirjev škrob

Filmska obloga:

smukec
triacetin
30 % disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
natrijev lavrilsulfat*
polisorbat 80*
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
sojin lecitin (E322)
rumeni železov oksid (E172)

* lahko vsebuje natrijev lavrilsulfat in polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

1.3.1	Acetylsalicylic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

75 mg:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

100 mg:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

160 mg:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/aluminij)

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 in 168 (samo za 100 mg) gastrorezistentnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02328/001-025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 5. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 3. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 3. 2023