

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aspirin protect 100 mg gastrozistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrozistentna tableta vsebuje 100 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 pri odraslih za uporabo pri naslednjih srčno-žilnih 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 atak (TIA) in možganske kapi pri bolnikih s TIA
- za zmanjšanje tveganja obolevnosti in smrti pri bolnikih s stabilno in nestabilno angino pektoris
- za preprečevanje trombembolije 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 srčno-žilnimi dejavniki tveganja (sladkorna bolezen, hiperlipidemija, hipertenzija, debelost, kajenje, starost)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- 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 zdrobiti ali prežvečiti in nato pogoltniti, da se le-ta 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 atak (TIA) in možganske kapi pri bolnikih s TIA

100 do 300 mg na dan

- za zmanjšanje tveganja obolevnosti in smrti pri bolnikih s stabilno in nestabilno angino pectoris 100 do 300 mg na dan
- za preprečevanje trombembolije 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

Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila Aspirin protect pri otrocih, mlajših od 18 let, ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo. Zdravila Aspirin protect se ne priporoča za uporabo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka pri akutnem in kroničnem zdravljenju ni potrebno.

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo Aspirin protect je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Zdravilo Aspirin protect je treba uporabljati posebej previdno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Aspirin protect je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3). Zdravilo Aspirin protect je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic, ker acetilsalicilna kislina lahko dodatno poveča tveganje za okvaro ledvic in akutno odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

peroralna uporaba

Gastrorezistentne tablete je najbolje vzeti najmanj 30 minut pred jedjo z veliko vode.

Gastrorezistentne tablete se ne sme zdrobiti, zlomiti ali žvečiti, da se zagotovi sproščanje v bazičnem okolju črevesja (glejte poglavje 5.2).

Akutni srčni infarkt: prvo tableto je treba zdrobiti ali prežvečiti in nato pogoltniti.

4.3 Kontraindikacije

Acetilsalicilne kisline se ne sme uporabljati

- pri znani preobčutljivosti na acetilsalicilno kislino in druge salicilate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- pri bolnikih, ki imajo v anamnezi astmatične napade po jemanju salicilatov oz. snovi s podobnim delovanjem (nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID))
- 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 v odmerkih, večjih od 100 mg/dan (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Acetilsalicilno kislino je treba posebej previdno uporabljati v naslednjih primerih

- preobčutljivost na druga protibolečinska zdravila, protivnetna in protirevmatična zdravila ali druge alergene snovi
- pri bolnikih z razjedami prebavil v anamnezi (kronična ali ponavljajoča se razjeda ali krvavitve iz prebavil v preteklosti)
- ob hkratnem zdravljenju z antikoagulanti (glejte poglavje 4.5)
- pri bolnikih z okvaro ledvic ali bolnikih z motnjami v srčno-žilnem obtoku (npr. boleznimi 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. veliki odmerki, zvišana telesna temperatura ali akutne okužbe.
- pri okvarah jeter
- Nekatera nesteroidna protivnetna zdravila, kot sta ibuprofen in naproksen, lahko zmanjšajo inhibični učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Bolnike, ki redno uporabljajo acetilsalicilno kislino, je treba opozoriti, da naj se posvetujejo z zdravnikom, če nameravajo jemati nesteroidna protivnetna zdravila (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.

Pediatrična populacija

Zdravil, 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 acetilsalicilno kislino, vendar vzročna povezanost ni dokazana. Če se pri takšnih boleznih pojavi trdovratno bruhanje, je to lahko znak Reyevega sindroma.

Zdravilo Aspirin protect vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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).

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).

Nesteroidna protivnetna zdravila

Sočasna uporaba (na isti dan) nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil, kot sta ibuprofen in naproksen, lahko zmanjša ireverzibilni zaviralni učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Klinična pomembnost teh interakcij ni znana. Pri bolnikih z večjim srčno-žilnim tveganjem lahko zdravljenje z nekaterimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kot sta ibuprofen ali naproksen, zmanjša učinek acetilsalicilne kisline pri preprečevanju srčno-žilnih bolezni (glejte poglavje 4.4).

Metamizol

Ob sočasnem jemanju lahko metamizol zmanjša učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo acetilsalicilno kislino v majhnih odmerkih za preprečevanje bolezni srca.

Antikoagulanti, trombolitiki, drugi zaviralci agregacije trombocitov, zdravila, ki vplivajo na hemostazo

Poveča se nevarnost krvavitve.

Nesteroidna protivnetna zdravila hkrati s salicilati

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 v kombinaciji z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih

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.

Sistemske 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 kortikosteroidi obstaja nevarnost predoziranja salicilatov.

Sočasna uporaba lahko poveča pojavnost gastrointestinalnih krvavitev in razjed v prebavilih.

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

Nosečnost

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 srčno-žilne 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 srčno-žilnih.

Majhni odmerki (do vključno 100 mg/dan):

Klinične študije kažejo, da so odmerki acetilsalicilne kisline do 100 mg/dan za omejeno uporabo v nosečnosti, ki zahteva poseben nadzor, varni.

Odmerki večji od 100 mg/dan in do 500 mg/dan:

Z uporabo odmerkov večjih od 100 mg/dan in do 500 mg/dan ni dovolj kliničnih izkušenj, zato spodnja priporočila za odmerke 500 mg/dan in več veljajo tudi v tem razponu odmerkov.

Odmerki 500 mg/dan in več:

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Aspirin protect povzroči oligohidramniji zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, ki je v večini primerov izzvenela po ukinitvi zdravljenja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zato zdravila Aspirin protect ne sme dajati, razen če je to nujno potrebno. Če ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, jemlje zdravilo Aspirin protect, mora odmerek biti čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Aspirin protect od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramniji ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Aspirin protect ukiniti.

V tretjem trimesečju lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalno toksičnost (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
- motnjo delovanja ledvic (glejte zgoraj), ki se lahko razvije do ledvične odpovedi z oligohidramnijem,

pri materi in novorojenčku ob koncu nosečnosti pa:

- morebitno podaljšanje časa krvavitve, tj. antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrtje krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Zato je uporaba acetilsalicilne kisline v odmerkih, večjih od 100 mg/dan, kontraindicirana v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Uporaba odmerkov do vključno 100 mg/dan se sme uporabljati le ob zagotovljenem strogem nadzoru pri porodu.

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.

Plodnost

Obstajajo dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo sintezo ciklooksigenaze/prostaglandinov, poslabšajo plodnost ženske z neposrednim vplivom na ovulacijo. Učinek izgine po prenehanju zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Aspirin protect nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

Spodaj navedeni neželeni učinki temeljijo na spontanah poročilih iz obdobja trženja z vsemi oblikami zdravil Aspirin, tudi peroralnimi oblikami za kratkotrajno in dolgotrajno zdravljenje in kliničnih preskušanj z acetilsalicilno kislino kot preskušanim zdravilom. Pogostnost temelji samo na podatkih od skupine bolnikov, ki je prejela acetilsalicilno kislino v študiji ARRIVE.

Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri zdravljenju z acetilsalicilno kislino, so povzete v spodnji preglednici.

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Neželeni učinki, ki so jih opazili le v obdobju spremljanja po začetku trženja zdravila in neželeni učinki, za katere pogostnosti ni bilo mogoče oceniti, so razvrščeni v skupino »neznana pogostnost«.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji ARRIVE* in v obdobju trženja zdravila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aspirin protect.

Organski sistem (MedDRA SOC)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa ^a	posthemoragična anemija	hemoliza ^b hemolitična anemija ^b
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost preobčutljivost na zdravila alergijski edem in angioedem	anafilaktične reakcije	anafilaktični šok
Bolezni živčevja	omotica	cerebralne in intrakranialne krvavitve ^c		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus			

Organski sistem (MedDRA SOC)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Srčne bolezni				sindrom dihalne stiske ^d
Žilne bolezni		hematomi	krvavitve krvavitve v mišice	krvavitve pri kirurških posegih
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	krvavitev iz nosu rinitis	kongestija nosne sluznice		bolezen dihal, ki se poslabša z jemanjem acetilsalicilne kisline
Bolezni prebavil	dispepsija bolečine v prebavilih in trebuhu vnetje prebavil krvavitve v prebavilih ^c	krvavitve iz dlesni erozije in razjede v prebavilih	perforacija razjed v prebavilih	zožitev posameznih delov črevesa (črevesna diafragmalna bolezen)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		okvara jeter	povečane vrednosti transaminaz	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj srbenje	koprivnica		
Bolezni sečil	krvavitev v sečilih		okvare ledvic ^e akutna odpoved ledvic ^e	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	glejte poglavje 4.9 Prekomerno odmerjanje			

*Klinično preskušanje ARRIVE je sponzoriralo podjetje Bayer. V skupino bolnikov, zdravljenimi s 100 mg acetilsalicilne kisline, je bilo vključenih 6270 bolnikov, v skupino, ki je prejela placebo, pa 6276 bolnikov. Mediana trajanja izpostavljenosti acetilsalicilni kislini je bila 5,0 let, v razponu od 0 do 7 let.

^a zaradi krvavitev

^b pri bolnikih s hudim pomanjkanjem glukoze-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)

^c LT/smrtni primeri so poročali z enako pogostostjo pri bolnikih, ki so prejeli acetilsalicilno kislino ali placebo, <0,1%

^d pri hudih alergijskih reakcijah

^e pri bolnikih s predhodnimi okvarami ledvic ali motnjami v srčno-žilnem krvnem obtoku

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

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 neznačilni. 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 ZMERNNA ZASTRUPITEV		izpiranje želodca, uporaba medicinskega oglja, izzvana alkalna diureza
tahipneja, hiperventilacija, respiratorna alkalozna	alkalemija, alkalurija	nadomeščanje izgubljene tekočine in elektrolitov
čezmerno znojenje		
slabost, bruhanje		
ZMERNNA 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)	tj. krvni tlak, spremembe na EKG	

izguba tekočine in elektrolitov (dehidracija, oligurija, okvara ledvic)	tj. 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		
nevrološke 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 majhnih 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

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. Iz gastrorezistentne tablete zdravila Aspirin protect se acetilsalicilna kislina ne sprosti v želodcu,

ampak v bazičnem okolju črevesja. Zato je C_{max} acetilsalicilne kisline dosežena 2 – 7 ur po zaužitju gastrorezistentnih tablet tj. zakasnjena v primerjavi s tabletami s takojšnjim sproščanjem.

Sočasno zaužitje hrane privede do zakasnitve, vendar je absorpcija acetilsalicilne kisline popolna, kar pomeni, da hrana vpliva na hitrost absorpcije, ne pa na njen obseg. Zaradi povezave med celokupno izpostavljenostjo acetilsalicilne kisline v plazmi in njenim inhibitornim učinkom na agregacijo trombocitov, zakasnitev absorpcije zdravila Aspirin protect gastrorezistentne tablete ni pomembna pri kroničnem zdravljenju z majhnimi odmerki zdravila Aspirin za zagotovitev ustrezne inhibicije agregacije trombocitov. Ne glede na to, je za zagotovitev ustreznega učinka gastrorezistentne tablete, zdravilo Aspirin protect najbolje vzeti (30 minut ali več) pred obrokom hrane, z veliko vode (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

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 (glejte poglavje 4.6).

Biotransformacija

Acetilsalicilna kislina se pretvori v glavni presnovek salicilno kislino. Acetilna skupina acetilsalicilne kisline se začne hidrolitično cepiti že med prehodom skozi črevesno sluznico, vendar ta proces poteka pretežno v jetrih. Glavni presnovek, salicilna kislina, se odstrani s presnovo v jetrih. Glavni presnovki so salicilurična kislina, salicilfenolniglukuronid, salicilacilglukuronid, gentizinska kislina in gentizurična kislina.

Izločanje

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. Farmakokinetični podatki o acetilsalicilni kislini, ki so na voljo, ne kažejo klinično pomembnih razlik med odmerki, če so le ti v razponu od 100 mg do 500 mg.

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 tablete

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

škatla s 100 gastrorezistentnimi tabletami (10 x 10 tablet v pretisnem omotu iz PP/Al)

škatla z 28 gastrorezistentnimi tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu iz PP/Al)

škatla z 98 gastrorezistentnimi tabletami (7 x 14 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 (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00220/006, 009-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 1. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.1.2025