

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Acetilsalicilna kislina Lek 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

Acetilsalicilna kislina Lek 100 mg gastrozistentna tableta je bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom 7,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Lek je omejeno na sekundarno preventivo v okviru kroničnega zdravljenja:

- preprečevanje ponovitve srčnega infarkta,
- preprečevanje obolevnosti zaradi srčnožilnih 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 srčnožilnih dogodkov (CVA - *Cerebrovascular Accident*) po izključitvi možganske krvavitve.

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Lek ni priporočeno za zdravljenje nujnih stanj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Preprečevanje ponovitve srčnega infarkta:

Priporočeni odmerek je 100 mg enkrat na dan.

Preprečevanje obolevnosti zaradi srčnožilnih dogodkov pri bolnikih s stabilno angino pektoris:

Priporočeni odmerek je 100 mg enkrat na dan.

Nestabilna angina pektoris v anamnezi, razen akutne faze bolezni:

Priporočeni odmerek je 100 mg enkrat na dan.

Preprečevanje zamašitve presadka po premostitveni operaciji koronarnih arterij (CABG):

Priporočeni odmerek je 100 mg enkrat na dan.

Koronarna angioplastika, razen v akutni fazi:
Priporočeni odmerek je 100 mg enkrat na dan.

Preprečevanje ponovitve prehodnega ishemičnega napada (TIA) in ishemičnih srčnožilnih dogodkov (CVA) po izključitvi možganske krvavitve:
Priporočeni odmerek je 100 mg enkrat na dan.

Običajni odmerek za dolgotrajno uporabo je 100 mg enkrat na dan. Zdravila Acetilsalicilna kislina Lek se ne sme uporabljati v višjih odmerkih, razen če tako svetuje zdravnik, predpisani odmerek pa ne sme biti višji od 300 mg.

Starejši

V splošnem je treba acetilsalicilno kislino pri starejših 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 preverjati 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 večjo količino tekočine (pol kozarca vode). Tablete imajo gastrorezistentno oblogo, ki preprečuje draženje prebavil, zato se jih ne sme drobiti, lomiti ali žvečiti. S tem bi to oblogo uničili.

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Lek je namenjeno dolgotrajni uporabi.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na spojine salicilne kisline ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- anamneza astmatičnih napadov po jemanju acetilsalicilatov oz. snovi s podobnim delovanjem, predvsem nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID)
- 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,
- huda okvara ledvic,
- hudo nenadzorovano 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 Lek ni primerno za uporabo kot protivnetno, analgetično ali antipiretično zdravilo.

Obstaja povečano tveganje za pojav krvavitev, še posebej med ali po operativnih posegih (celo v primeru manjših posegov, npr. ob izdrtju zoba), zaradi zaviralnega učinka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov, ki traja še 4 do 8 dni po uporabi acetilsalicilne kisline. Pred operativnim

posegom je zato pri uporabi potrebna previdnost; to velja tudi v primeru izdrta zoba. Zdravljenje bo mogoče potrebno začasno prekiniti.

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

Zdravilo Acetilsalicilna kislina Lek 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 antikoagulanti.

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 in protirevmatičnih zdravil (NSAID - *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs*) poslabša delovanje ledvic. Pri bolnikih z blago ali zmerno zmanjšano zmogljivostjo jeter je treba redno izvajati teste 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 alergičnimi reakcijami tudi na druge snovi (npr. z reakcijami na koži, srbenjem ali urtikarijo).

O resnih kožnih reakcijah, vključno s Steven-Johnsonovim sindromom, so v povezavi z uporabo acetilsalicilne kisline poročali redko (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z zdravilom Acetilsalicilna kislina Lek 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 in protirevmatičnih zdravil (NSAID), 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 potrebno redno spremljati.

Tega zdravila se ne sme jemati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino ali z drugimi NSAID (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z zdravilom Acetilsalicilna kislina Lek in drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo (npr. antikoagulanti, kot so varfarin, trombolitične učinkovine in učinkovine, ki zavirajo agregacijo trombocitov, protivnetna zdravila in selektivni zaviralci privzema serotonina), zaradi povečane nevarnosti za pojav krvavitev (glejte poglavje 4.5) ni priporočljivo, razen v strogo indiciranih primerih. Če se sočasnemu zdravljenju ni mogoče izogniti, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov krvavitev, priporočeno je tudi spremljanje časa krvavitve.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek razjed, kot so peroralni kortikosteroidi, selektivni zaviralci privzema serotonina in deferasiroks (glejte poglavje 4.5). Tveganje za krvavitve v prebavilih lahko poveča tudi alkohol (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 Lek je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

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

Pediatrična populacija

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 v primerih, ko pričakovane koristi odtehtajo tveganja. Pri nekaterih otrocih lahko uporaba acetilsalicilne kisline prispeva k razvoju Reyevega sindroma. Rejev sindrom je zelo redka bolezen, ki prizadene možgane in jetra in se lahko konča s smrtnim izidom. Otroci in mladostniki, mlajši od 16 let, ki imajo ali so pravkar preboleli norice ali imajo gripi podobne simptome, ne smejo uporabljati tega zdravila. Če pride med uporabo tega zdravila do slabosti ali bruhanja, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom, saj so lahko ti simptomi zgodnji znak Reyevega sindroma, ki zahteva takojšnje zdravljenje.

Pomožne snovi

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

Kontraindicirane kombinacije

Metotreksat (uporabljen v odmerkih > 15 mg/teden)

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

Nepriporočljive kombinacije

Urikozurične učinkovine, npr. probenecid, sulfinpirazon

Salicilati izničijo učinek urikozuričnih učinkovin zaradi zaviranja tubulne resorpcije. Tej kombinaciji se je zato treba izogibati.

Alkohol

Sočasno uživanje alkohola in acetilsalicilne kisline poveča tveganje za pojav krvavitev v prebavilih. Tej kombinaciji se je treba izogibati.

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

Antikoagulantni in trombolitiki, npr. derivati kumarina, kot so varfarin, heparin in alteplaza

Povečano tveganje za pojav krvavitev zaradi zavrtja funkcije trombocitov, poškodbe sluznice dvanajstnika in izpodrivanje peroralnih antikoagulantov iz vezavnih mest 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. klopidoarel, tiklopidin, dipiridamol ali cilostazol) in selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors; npr. sertralin in paroksetin)

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

Antidiabetiki, npr. sulfonilsečnine in insulin

Salicilati lahko povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov. Pri uporabi velikih odmerkov salicilatov je zato lahko potrebno zmanjšati odmerek antidiabetika. Priporočene so pogostejše kontrole glukoze v krvi.

Digoksin in litij

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

Diuretiki in antihipertenzivi

Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID) lahko zmanjšajo učinek diuretikov (kot so furosemid, spironolakton, kanrenoat) in drugih antihipertenzivnih učinkovin (zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), antagonistov receptorjev za angiotenzin II, zaviralcev kalcijevih kanalčkov). Potrebno je skrbno nadziranje krvnega tlaka.

Kot pri ostalih NSAID lahko sočasna uporaba diuretikov zanke ter zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), antagonistov receptorjev za angiotenzin II in zaviralcev kalcijevih kanalčkov poveča tveganje za pojav akutnega ledvičnega popuščanja.

Diuretiki: obstaja nevarnost za pojav akutne ledvične odpovedi kot posledica zmanjšane glomerularne filtracije zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov v ledvicah.

Priporoča se hidriranje bolnika in spremljanje ledvične funkcije ob pričetku zdravljenja.

V primeru povezave z verapamilom je treba spremljati tudi čas krvavitve.

Zaviralci karboanhidraze (acetazolamid)

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

Sistemiški kortikosteroidi

Tveganje za nastanek razjed v prebavilih in krvavitev se poveča ob sočasni uporabi acetilsalicilne kisline in kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki jemljejo acetilsalicilno kislino in kortikosteroide, zlasti starejših, je priporočeno razmisliti o uporabi gastroprotektivnih zdravil. Sočasna uporaba zato ni priporočena.

Metotreksat (uporabljen v odmerkih < 15 mg/teden)

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

Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline z metotreksatom v odmerkih, ki so višji od 15 mg/teden, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Druga NSAID

Poveča se tveganje za nastanek razjed in krvavitev iz prebavil zaradi sinergističnega učinka. Če je sočasna uporaba potrebna, je treba, kadar je primerno, razmisliti o uporabi gastroprotektivnih zdravil za profilakso z NSAID povzročene škode v prebavilih.

Ibuprofen

Ekperimentalni podatki kažejo, da bi lahko ibuprofen ob sočasnem odmerjanju zavrl učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Vendar pa zaradi malo 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).

Ciklosporin, takrolimus

Sočasna uporaba NSAID in ciklosporina ali takrolimusa lahko poveča škodljivost ciklosporina in takrolimusa za ledvice. Ob sočasni uporabi teh učinkovin in acetilsalicilne kisline je potrebno spremljati delovanje ledvic.

Valproat

Poročajo, da acetilsalicilna kislina zmanjša vezavo valproata na serumske albumine in tako poveča koncentracijo proste valprojske kisline v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. Med sočasno uporabo je treba skrbno spremljati vrednosti valproata.

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.

Metamizol

Metamizol lahko zmanjša vpliv acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov, če sta zdravili uporabljeni sočasno. Zato je to kombinacijo treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline za zaščito srca.

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 med 100 mg in 500 mg na dan:

Glede varnosti uporabe odmerkov med 100 mg in 500 mg na dan, ni na voljo dovolj kliničnih izkušenj. Za to območje odmerjanja zato veljajo enaka priporočila kot za spodaj opisane odmerke, ki so večji ali enaki 500 mg na dan.

Odmerki večji ali enaki 500 mg na dan:

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 srčnožilne 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 malformacij, vključno s srčnožilnimi. Zdravil, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, se med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti ne sme uporabljati, razen če so nujno potrebna. Če zdravila, ki vsebujejo 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 tretjem 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 kateremu koli zaviralcu 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 in podaljšan porod.

Jemanje acetilsalicilne kisline v odmerkih 100 mg/dan ali več je zato kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti.

Dojenje

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 s stroji

Acetilsalicilna kislina ima zanemarljiv vpliv ali pa ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z acetilsalicilno kislino, so gastrointestinalne težave, vključno s slabostjo in bruhanjem. Opazili so tudi krvavitve in razjede v prebavilih.

Neželeni učinki so razvrščeni glede na organske sisteme. Znotraj vsakega organskega sistema so pogostnosti določene na naslednji način:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

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

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki ($< 1/10.000$) in

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p><i>Pogosti:</i> povečana nagnjenost h krvavitvam</p> <p><i>Redki:</i> trombocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija</p> <p><i>Neznana pogostnost:</i> Primeri krvavitev s podaljšanim časom krvavitve, kot so krvavitev 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).</p>
Bolezni imunskega sistema	<p><i>Redki:</i> preobčutljivostne reakcije, angioedem, alergični edem, anafilaktične reakcije, vključno s šokom</p>
Presnovne in prehranske motnje	<p><i>Neznana pogostnost:</i> hiperurikemija, hipoglikemija</p>
Bolezni živčevja	<p><i>Redki:</i> intrakranialna krvavitev</p> <p><i>Neznana pogostnost:</i> glavobol, omotica</p>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<p><i>Neznana pogostnost:</i> poslabšanje sluha, tinitus</p>
Žilne bolezni	<p><i>Redki:</i> hemoragični vaskulitis</p>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p><i>Občasni:</i> rinitis, dispneja</p> <p><i>Redki:</i></p>

	bronhospazem, napadi astme
Bolezni prebavil	<p><i>Pogosti:</i> dispepsija, slabost, bruhanje, driska</p> <p><i>Redki:</i> huda krvavitev v prebavilih</p> <p><i>Neznana pogostnost:</i> razjeda želodca ali dvanajstnika in perforacija</p>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p><i>Redki:</i> Reyev sindrom</p> <p><i>Neznana pogostnost:</i> zmanjšana zmogljivost jeter, povišane vrednosti jetrnih encimov</p>
Bolezni kože in podkožja	<p><i>Občasni:</i> alergijska reakcija (koprivnica)</p> <p><i>Redki:</i> Steven-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, purpura, nodozni eritem, multififormni eritem</p>
Bolezni sečil	<p><i>Neznana pogostnost:</i> okvara ledvic, akutna ledvična odpoved</p>
Motnje reprodukcije in dojk	<p><i>Redki:</i> Menoragija</p>

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 in za otroke 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. 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

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

Simptomi hude zastrupitve

Simptomi so povezani s hudimi motnjami kislinsko-baznega ravnovesja. Najprej se pojavi hiperventilacija, ki povzroči respiratorno alkalozo. Sledi respiratorna acidoza zaradi zavrtja dihalnega centra. Dodatno, salicilati povzročijo še metabolno 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. Če gre za blago zastrupitev, se poskusi sprožiti bruhanje.

Ob neuspehu, se v prvi uri po zaužitju znatne količine zdravila 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.

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, nimajo sposobnosti tvorbe beljakovin in tako sintetizirani nove ciklooksigenaze, ki jo je acetilirala acetilsalicilna kislina.

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 sočasnem odmerjanju z acetilsalicilno kislino zavre učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov.

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 malo 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 pa se hidrolizira v salicilno kislino že v steni črevesa tekom absorpcije. Stopnja hidrolize je odvisna od deleža absorpcije. Po zaužitju gastrorezistentnih tablet zdravila Acetilsalicilna kislina Lek na prazen želodec so maksimalne koncentracije acetilsalicilne kisline v plazmi dosežene po približno 5 urah in salicilne kisline po približno 6 urah. 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 skozi placento 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, njegova vrednost je 2 do 3 ure pri majhnih odmerkih, 12 ur pri običajnih protibolečinskih odmerkih in 15 do 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.

V eksperimentalnih študijah na živalih salicilati, 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 srčnožilne 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

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
stearinska kislina

Filmska obloga:

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1
polisorb 80
natrijev lavrilsulfat

6a-162870+168497

trietilcitrát
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.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot (PVC/aluminij)
pretisni omot za enkratno odmerjanje (PVC/aluminij)

Velikosti pakiranj-pretisni omot:
30, 50, 100 gastrorezistentnih tablet.

Velikosti pakiranj – pretisni omot za enkratno odmerjanje:
30 x 1, 50 x 1, 100 x 1 gastrorezistentna tableta

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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02108/010 - 012, H/16/02108/022 - 024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 22. 12. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 7. 2019