

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Provapirin 100 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 100 mg acetilsalicilne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Bele, okrogle, obojestransko izbočene gastrorezistentne tablete premera 7,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Preprečevanje ponovitve srčnega infarkta,
- preprečevanje obolevnosti zaradi srčnožilnih dogodkov pri bolnikih s stabilno angino pectoris,
- nestabilna angina pectoris 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 Provapirin se ne priporoča za zdravljenje nujnih stanj. Njegova uporaba je omejena na sekundarno preventivo v okviru kroničnega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Preprečevanje ponovitve srčnega infarkta:

Priporočeni odmerek je 75-150 mg enkrat na dan.

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

Priporočeni odmerek je 75-150 mg enkrat na dan.

Nestabilna angina pectoris v anamnezi, razen akutne faze bolezni:

Priporočeni odmerek je 75-150 mg enkrat na dan.

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

Priporočeni odmerek je 75-150 mg enkrat na dan.

Koronarna angioplastika, razen v akutni fazi:
Priporočeni odmerek je 75-150 mg enkrat na dan.

Preprečevanje ponovitve prehodnega ishemičnega napada (TIA) in ishemičnih srčnožilnih dogodkov (CVA) po izključitvi možganske krvavitve:
Priporočeni odmerek je 75-300 mg enkrat na dan.

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 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 zadostno količino tekočine (pol kozarca vode). Tablete imajo gastrozestantno oblogo, ki preprečuje draženje prebavil, zato se jih ne sme drobiti, lomiti ali žvečiti, saj bi jo s tem uničili.

Zdravilo Provapirin se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- astma v anamnezi, povzročena s salicilati ali snovmi s podobnim mehanizmom delovanja, zlasti nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID - *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs*);
- 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;
- 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 Provapirin ni primerno za uporabo kot protivnetno, analgetično ali antipiretično zdravilo.

Dodatnemu rednemu in pogostemu jemanju drugih salicilatov ali drugih nesteroidnih protivnetnih in antirevmatičnih zdravil se je treba izogibati.

Povečano tveganje za pojav krvavitev in razjed dvanajstnika ali želodca

Previdnost je potrebna pri bolnikih z gastrointestinalnimi boleznimi (npr. gastritisom).

Jemanje zdravila Provapirin poveča tveganje za pojav krvavitev, še posebej med ali po operativnih posegih (celo v primeru manjših posegov, npr. ob izdrtju zoba). Zdravljenje bo mogoče potrebno začasno prekiniti. Čas krvavitve se lahko podaljša.

Uporaba zdravila Provapirin ni priporočljiva v primeru menoragije, ker lahko poveča menstrualno krvavitev.

Zdravilo Provapirin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, ki ni ustrezno nadzorovano.

Zdravilo Provapirin 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.

Sočasno zdravljenje z zdravilom Provapirin in drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo (npr. antikoagulant, kot so varfarin, antitrombotiki in zaviralci agregacije 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 priporočljivo skrbno spremljanje bolnika glede znakov krvavitev.

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).

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

Okvare ledvic in jeter

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 (NSAID) poslabša delovanje ledvic. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je treba redno izvajati teste preverjanja delovanja jeter.

Preobčutljivostne reakcije

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). Ob pojavu kakršnih koli znakov preobčutljivosti je treba zdravilo prenehati uporabljati.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s preobčutljivostjo na druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

Kožne reakcije

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 Provapirin je treba prekiniti ob prvih znakih izpuščaja na koži, sprememb na sluznici ali pojavu drugih znakov preobčutljivosti.

V povezavi z uporabo acetilsalicilne kisline so poročali o primerih z zdravili povzročenega fiksnega izpuščaja (FDE - *fixed drug eruption*) in z zdravili povzročenega generaliziranega buloznega fiksnega izpuščaja (GBFDE - *generalised bullous fixed drug eruption*) (glejte poglavje 4.8). Acetilsalicilne kisline se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih s FDE ali GBFDE, povzročenim z acetilsalicilno kislino v anamnezi.

Pediatrična populacija

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.

Starejši bolniki

Starejši bolniki so še posebej dovzetni za neželene učinke nesteroidnih protivnetnih 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 nadzirati.

Protin

Acetilsalicilna kislina v majhnih odmerkih zmanjša izločanje sečne kisline. Pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem sečne kisline zato lahko sproži napade protina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Tveganje za hipoglikemijo

Zdravilo Provapirin lahko pri prekomernem odmerjanju poveča tveganje za hipoglikemijo pri bolnikih, ki se zdravijo s sulfonilsečninami ali inzulini (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno gastrorezistentno 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, saj acetilsalicilna kislina zmanjša ledvični očistek metotreksata. Sočasna uporaba metotreksata (v odmerkih > 15 mg/teden) in zdravila Provapirin je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Nepriporočljive kombinacije

Urikozurične učinkovine, 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

Antikoagulant, npr. kumarin, heparin, varfarin

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).

Učinkovine, ki zavirajo agregacijo trombocitov (npr. klopido­grel in dipiridamol), 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).

Učinkovine za zdravljenje sladkorne bolezni, npr. sulfonilsečnine

Salicilati lahko povečajo hipoglikemični učinek sulfonilsečnin.

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 odmerke.

Diuretiki in antihipertenzivi

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih učinkovin. Kot pri ostalih nesteroidnih protivnetnih zdravilih lahko sočasna uporaba z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) poveča tveganje za nastanek akutne ledvične insuficience.

Diuretiki: obstaja nevarnost za pojav akutne ledvične odpovedi kot posledica zmanjšane glomerulne filtracije zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov v ledvicah. Priporoča se hidriranje bolnika in spremljanje ledvične funkcije ob pričetku zdravljenja.

Zaviralci karboanhidraze (acetazolamid)

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

Sistemi­ski kortikosteroidi

Tveganje za nastanek razjed v prebavilih in krvavitev se 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 spremljati krvno sliko v tedenskih intervalih. V primeru okvare ledvic, tudi samo blage, in pri starejših bolnikih, je treba nadzor okrepiti.

Druga protivnetna zdravila (NSAID)

Poveča se tveganje za nastanek razjed in krvavitev iz prebavil zaradi sinergističnega učinka.

Ibuprofen

Eksperimentalni podatki kažejo, da bi ibuprofen lahko 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 protivnetnih zdravil (NSAID) in ciklosporina ali takrolimusa lahko poveča škodljivost ciklosporina in takrolimusa za ledvica. Ob sočasni uporabi teh učinkovin in acetilsalicilne kisline je potrebno spremljati delovanje ledvic.

Valprojska kislina

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

Fenitoin

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

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.

Alkohol

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Majhni odmerki (do vključno 100 mg/dan):

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

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

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

Odmerki 500 mg/dan in več:

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 gastrohize 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 okvar, vključno s srčnožilnimi okvarami.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Provapirin pri plodu povzroči oligohidramnijo zaradi motenj delovanja ledvic. 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, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zato zdravilo Provapirin ne sme dajati, razen če je to nujno potrebno. Če ženska, ki poskuša zanositi ali je v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, jemlje zdravilo Provapirin, mora biti odmerek čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Provapirin od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnije in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramnija ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Provapirin ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo plod:

- kardiopulmonalni toksičnosti (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
- motnji delovanja ledvic (glejte zgoraj),

mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti pa:

- morebitnemu podaljšanju časa krvavitve (antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi že pri zelo majhnih odmerkih),
- zavrtju krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Uporaba acetilsalicilne kisline v odmerkih večjih od 100 mg/dan ali več je zato kontraindicirana v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Uporaba odmerkov do vključno 100 mg/dan se sme uporabljati le ob zagotovljenem strogem porodniškem spremljanju.

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.

Plodnost

Kontroliranih študij o možnem vplivu acetilsalicilne kisline na plodnost niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Provapirin 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

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem (MedDRA)	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	povečana nagnjenost h krvavitvam	<i>pogosti</i>
	trombocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija	<i>redki</i>

Organski sistem (MedDRA)	Neželeni učinki	Pogostnost
	primeri krvavitve s podaljšanim časom krvavitve, kot so epistaksa in krvavitev dlesni. Simptomi lahko vztrajajo še 4-8 dni po ukinitvi zdravljenja z acetilsalicilno kislino. Posledica tega je lahko povečano tveganje za nastanek krvavitve med kirurškimi posegi; obstoječa (hematemeza, melena) ali okultna gastrointestinalna krvavitev, ki lahko povzroči anemijo s pomanjkanjem železa (pogostejše pri večjih odmerkih).	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (vključno s kožnimi reakcijami), angioedem, alergijski edem, anafilaktične reakcije, vključno s šokom	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperurikemija	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	intrakranialna krvavitev	redki
	glavobol, vrtoglavica	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	neznana pogostnost
Žilne bolezni	hemoragični vaskulitis	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	rinitis, dispneja	občasni
	bronhospazem, napadi astme	redki
Bolezni prebavil	dispepsija	pogosti
	huda gastrointestinalna krvavitev, navzea, bruhanje	redki
	razjeda želodca ali dvanajstnika in perforacija	neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	jetrna insuficienca	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	urtikarija	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, purpura, nodozni eritem, multififormni eritem	redki
	srbenje, izpuščaj, z zdravili povzročen fiksni izpuščaj	neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk	menoragija	redki
Preiskave	povečane ravni jetrnih encimov	neznana pogostnost

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-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, motnje elektrolitskega ravnovesja (npr. izguba kalija), gastrointestinalne krvavitve, omotica, zaspanost, delirij, letargija, plitko dihanje, motnje delovanja ledvic, možganski in pljučni edem, respiratorne in presnovne motnje, 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.

Če zgoraj omenjeni ukrep ne uspe, 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

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 (7-10 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.

Acetilsalicilna kislina inhibira sintezo prostaglandinov, zato spada v skupino kislih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) z analgetičnimi, antipiretičnimi in protivnetnimi lastnostmi.

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 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 gastrorezičnih tablet zdravila Provacirin na prazen želodec so maksimalne koncentracije acetilsalicilne kisline v plazmi dosežene v približno 5 urah in salicilne kisline v 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 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.

Izločanje

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.

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

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, 30 odstotna disperzija
polisorbat 80
natrijev lavrilsulfat
trietilcitrast
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot (PVC/aluminij)

Velikosti pakiranja:

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 gastrorezistentnih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 PPT3
Irska

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

H/12/01303/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. november 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 24. oktober 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. avgust 2025