

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aspirin Protect 100 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje < 1 mmol sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Aspirin Protect: bílé kulaté bikonvexní enterosolventní tablety o průměru 7 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

U dospělých

- k léčbě akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris,
- k dlouhodobé sekundární prevenci u nemocných s manifestním atherosklerotickým onemocněním tepenného řečiště – angina pectoris (AP), proběhlý infarkt myokardu (MI) nebo cévní mozková příhoda (CMP) nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA),
- k dlouhodobé primární prevenci u osob bez dosavadního manifestního atherosklerotického onemocnění tepenného řečiště, které jsou ale v důsledku nepříznivé kumulace rizikových faktorů ohroženy vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárního onemocnění (10 % riziko v horizontu 10 let, hodnoceno podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti),
- samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky u nemocných po cévních operacích či jiných cévních intervencích, např. perkutánní transluminální koronární intervence (PTCI), aortokoronární bypassy (CABG), endarterektomie, arteriovenózní shuntů apod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- Při podezření na akutní infarkt myokardu nebo nestabilní anginu pectoris: co nejdříve podat 200 až 300 mg, pro dosažení včasného působení léčivé látky je v těchto indikacích nutné enterosolventní tablety rozdrtit nebo rozkousat a spolknout.

- K dlouhodobé sekundární prevenci u indikovaných nemocných s manifestním atherosklerotickým onemocněním tepenného řečiště: 100 až 300 mg/den.
- K dlouhodobé primární prevenci u indikovaných osob bez dosavadního manifestního atherosklerotického onemocnění tepenného řečiště: 100 mg/den.
- Samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky u nemocných po cévních operacích či jiných cévních intervencích: 100 až 300 mg/den.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Aspirin Protect u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Z tohoto důvodu se Aspirin Protect nedoporučuje používat u dětských pacientů mladších 18 let.

Porucha funkce jater

Aspirin Protect je kontraindikován u pacientů s těžkým jaterním selháním (viz bod 4.3). Aspirin Protect má být používán se zvýšenou opatrností u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Aspirin Protect je kontraindikován u pacientů s těžkým selháním ledvin (viz bod 4.3). Aspirin Protect má být používán se zvýšenou opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože kyselina acetylsalicylová může dále zvyšovat riziko poškození ledvin a akutního selhání ledvin (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek je určen pro perorální podání.

Je vhodné, aby enterosolventní tablety byly užívány nejméně 30 minut před jídlem, s dostatečným množstvím vody.

Enterosolventní tablety by neměly být rozdrceny, rozlomeny ani rozkousány tak, aby se zajistilo jejich uvolnění v alkalickém prostředí střeva.

U akutního infarktu myokardu by naopak počáteční dávka měla být rozdrcena nebo rozkousána a spolknuta.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné salicyláty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Hemoragická diatéza,
- Akutní vředové onemocnění trávicího ústrojí,
- Předchozí výskyt astmatu, který byl indukovan požitím salicylátů či substancí s obdobným účinkem, zejména nesteroidními protizánětlivými léky,
- Kombinace s methotrexátem při dávce 15 mg týdně či vyšší (viz bod 4.5),
- Dávky > 100 mg/den během třetího trimestru těhotenství,
- Vážné selhání ledvin,
- Vážné selhání jater,
- Vážné srdeční selhání,
- Věk do 18ti let (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aspirin Protect může být užíván v následujících případech pouze se zvláštní opatrností:

- hypersenzitivita na analgetika/protizánětlivé látky/antirevmatické léky a v případě dalších alergií,

- gastrointestinální vřed včetně chronické nebo rekurentní vředové choroby v anamnéze nebo gastrointestinální krvácení v anamnéze,
- současná léčba antikoagulancii (viz bod 4.5),
- u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo u pacientů s nedostatečnou kardiovaskulární cirkulací (např. vaskulární choroba ledvin, kongestivní srdeční selhání, objemová deplece, velký chirurgický zákrok, sepse nebo rozsáhlé krvácení), protože kyselina acetylsalicylová může dále zvýšit riziko poškození ledvin a akutního srdečního selhání,
- u pacientů trpících vážným nedostatkem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) může kyselina acetylsalicylová indukovat hemolýzu nebo hemolytickou anémii. Faktory, které mohou zvýšit riziko hemolýzy, jsou např.: vysoké dávkování, horečka nebo akutní infekce.
- poruchy funkce jater,
- některé nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) jako ibuprofen a naproxen mohou snížit inhibiční účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček. Pacienti musí informovat svého lékaře, jestliže užívají současně kyselinu acetylsalicylovou a plánují užívat nesteroidní protizánětlivé léky (viz bod 4.5).
- Aspirin Protect může vyvolat bronchospasmus a indukovat astmatický záchvat nebo jinou hypersenzitivní reakci. Rizikovými faktory jsou astma, alergická rýma, nosní polypy nebo chronické respirační onemocnění v anamnéze. To se také týká pacientů s alergickými reakcemi (např. kožní reakce, svědění, kopřivka) na jiné léčivé látky.
- antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové přetrvává po několik dnů po podání, to může vést ke zvýšené krvácivosti při a po chirurgických zákrocích (včetně drobných chirurgických zákroků, např. extrakce zubů),
- kyselina acetylsalicylová redukuje v nižších dávkách exkreci kyseliny močové. To může způsobit záchvat dny u pacientů, kteří mají sklon k nízké exkreci kyseliny močové.
- při podávání kyseliny acetylsalicylové dětem v průběhu horečnatého onemocnění hrozí riziko rozvoje Reyova syndromu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné enterosolventní tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované interakce

Methotrexát podávaný v dávkách 15 mg týdně a vyšších:

Zvyšuje hematologickou toxicitu methotrexátu (snížením renální clearance methotrexátu protizánětlivou látkou a vyvázáním methotrexátu salicyláty z jeho vazby na plazmatické bílkoviny) (viz bod 4.3).

Kombinace vyžadující při užití opatrnost

Methotrexát užívaný v dávkách menších než 15 mg týdně:

Zvýšená hematologická toxicita methotrexátu (snížení renální clearance methotrexátu protizánětlivými přípravky a vyvázání methotrexátu salicyláty z jeho vazby na plazmatické bílkoviny).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID):

Při užívání nesteroidních protizánětlivých přípravků v kombinaci se salicyláty existuje zvýšené riziko ulcerace a gastrointestinálního krvácení v důsledku synergického efektu. Současné užívání některých nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) jako je ibuprofen a naproxen může snižovat ireverzibilní inhibici agregace krevních destiček indukovanou kyselinou acetylsalicylovou. Klinická relevance této interakce není známa. Léčba některými nesteroidními protizánětlivými léky jako ibuprofen nebo naproxen

může u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem snižovat kardioprotektivní účinek kyseliny acetylsalicylové (viz bod 4.4).

Antikoagulanca, trombolýtika/další inhibitory agregace destiček/zástavy krvácení:

Zvýšené riziko krvácení.

Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI):

Zvýšené riziko krvácení z horní části gastrointestinálního traktu způsobené synergistickým efektem.

Digoxin:

Plazmatická koncentrace digoxinu se zvyšuje v důsledku snížení renální exkrece.

Antidiabetika např. inzulín, deriváty sulfonylurey:

Vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové zvyšují hypoglykemický efekt prostřednictvím hypoglykemického účinku kyseliny acetylsalicylové a vyvázáním sulfonylmočoviny z vazebného místa na plazmatických bílkovinách.

Diuretika v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou ve vysokých dávkách:

Pokles glomerulární filtrace snížením syntézy prostaglandinů v ledvinách.

Systémové glukokortikoidy, kromě hydrokortizonu užívaného při terapii Adisonovy choroby:

Snížení hladiny salicylátů v krvi během léčby kortikosteroidy a riziko předávkování salicyláty po ukončení této léčby díky zvýšené eliminaci salicylátů kortikoidy.

Současné užívání může zvýšit pravděpodobnost výskytu gastrointestinálního krvácení a vzniku vředů.

ACE inhibitory v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou ve vysokých dávkách:

Snížují glomerulární filtraci pomocí inhibice vazodilatačních prostaglandinů.

Navíc dochází ke snížení antihypertenzního účinku.

Kyselina valproová:

Zvýšení toxicity kyseliny valproové z důvodu vyvázání z vazby na plazmatické proteiny.

Alkohol:

Zvýšený výskyt poškození gastrointestinální sliznice a zvýšení krvácivosti díky aditivnímu účinku kyseliny acetylsalicylové a alkoholu.

Urikosurika např. benzobromaron, probenecid

Snižuje urikosurický efekt (kompetice eliminace vylučování kyseliny močové renálními tubuly).

Metamizol:

Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

V důsledku mechanismu působení nesteroidních antirevmatik může dojít k omezení ženské plodnosti.

Tento efekt je reverzibilní a odezní po ukončení terapie.

Nicméně nebyla prokázána žádná příčinná souvislost mezi užíváním kyseliny acetylsalicylové a tímto efektem.

Těhotenství

V několika retrospektivních epidemiologických studiích bylo použití salicylátů během prvních tří měsíců těhotenství spojeno se zvýšeným rizikem malformací (rozštěp patra, srdeční malformace). Současně dostupné údaje jsou k určení celkového vlivu kyseliny acetylsalicylové (užívané k dlouhodobé léčbě v dávkách vyšších než 150 mg/den) na zvýšení malformací, numericky nedostačující. Zdá se, že po normálních terapeutických dávkách je toto riziko malé. Při prospektivní studii, kdy bylo na začátku těhotenství (1.- 4. měsíc) vystaveno expozici přibližně 14 800 párů matka-dítě, nebylo pozorováno žádné spojení s nárůstem počtu malformací.

Pokusy se zvířaty naznačují, že inhibitory syntézy prostaglandinů, včetně kyseliny acetylsalicylové, mohou mít za následek preimplantační a postimplantační ztráty, fetální/embryonální letalitu a zvýšení incidence různých typů malformací, jestliže jsou podávány ve výrazně vyšších dávkách, než je maximální terapeutická dávka užívaná u lidí.

Nízké dávky (do 100 mg/den včetně):

Klinické studie ukazují, že dávky do 100 mg/den pro omezené porodnické použití, které vyžadují specializované sledování, se zdají být bezpečné.

Dávky nad 100 mg/den až do 500 mg/den:

Neexistují dostatečné klinické zkušenosti s použitím dávek nad 100 mg/den až do 500 mg/den. Proto níže uvedená doporučení pro dávky 500 mg/den a vyšší platí také pro toto rozmezí dávek.

Dávky 500 mg/den a vyšší:

Od 20. týdne těhotenství může užívání kyseliny acetylsalicylové způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomuto stavu může dojít krátce po zahájení léčby a je obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství kyselina acetylsalicylová podávána, pokud to není nezbytně nutné. Pokud přípravek Aspirin Protect užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, dávka má být co nejnižší a délka léčby co nejkratší. Po podávání kyseliny acetylsalicylové po dobu několika dní od 20. gestačního týdne je třeba zvážit prenatální monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být léčba kyselinou acetylsalicylovou ukončena.

Salicyláty mohou být užívány během těhotenství pouze po striktním zvážení rizika-přínosu; jako preventivní opatření se upřednostňuje neužívat při dlouhodobé léčbě kyselinou acetylsalicylovou dávky vyšší než 150 mg/den. Podávání salicylátů ve vysokých dávkách (> 300 mg/den) během posledních tří měsíců těhotenství může vést k prodloužení gestační periody, inhibici děložních kontrakcí u matky a kardiopulmonální toxicitě (např. předčasnému uzavření ductus arteriosus) u dítěte. Navíc byla jak u matky, tak u dítěte pozorována zvýšená tendence ke krvácení.

Podávání kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách krátce před porodem může vést k intrakraniálnímu krvácení, obzvláště u nedonošených dětí.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

- kardiopulmonární toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše);

vystavit matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti v důsledku antiagregačního účinku, který se může objevit i po velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Proto je podávání kyseliny acetylsalicylové v dávkách vyšších než 100 mg/den, během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3). Dávky do 100 mg/den včetně mohou být použity pouze za přísného porodnického sledování.

Kojení

Salicyláty a jejich metabolity přecházejí v malých množstvích do mléka. Vzhledem k tomu, že po příležitostném užití nebyly pozorovány nepříznivé účinky na kojenče, není nutné přerušit kojení. Avšak při pravidelném užívání vysokých dávek má být kojení zavčas přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Aspirin Protect nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Seznam nežádoucích účinků (ADRs) byl sestaven na základě spontánních postmarketingových hlášení pro všechny formy přípravku Aspirin a na základě klinických studií s Aspirinem. Výpočet frekvence je založen pouze na údajích ze studie ARRIVE v rameni s Aspirinem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v následující tabulce dle tříd orgánových systémů. Četnosti jsou definovány jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie z nedostatku železa ^a	Hemoragická anémie	Hemolýza ^b Hemolytická anémie ^b
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita Léková hypersenzitivita Alergický otok a angioedém	Anafylaktická reakce	Anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Závrať	Mozkové a intrakraniální krvácení ^c		
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus			
Srdeční poruchy				Kardiorespirační potíže ^d
Cévní poruchy		Hematom	Krvácení Krvácení do svalů	Procedurální krvácení
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Krvácení z nosu Rinitida	Nasální kongesce		Aspirinem exacerbované respirační onemocnění

Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie Gastrointestinální a abdominální bolest Zánět gastrointestinálního traktu Gastrointestinální krvácení ^c	Krvácení dásní Gastrointestinální eroze a vředy	Perforace gastrointestinálního vředu	Vazivový prstenec střeva (Diafragma-like střevní striktury)
Poruchy jater a žlučových cest		Porucha jater	Zvýšená hladina transamináz	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Pruritus	Kopřivka		
Poruchy ledvin a močových cest	Urogenitální krvácení		Renální poškození ^c Akutní selhání ledvin ^c	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Viz bod předávkování			

ARRIVE je klinická studie sponzorovaná společností Bayer s 6270 subjekty hodnocení v rameni s Aspirinem 100 mg a 6276 subjekty hodnocení v rameni s placebem. Střední doba expozice Aspirinu byla 5,0 roku s rozsahem 0 až 7 let.

^a v souvislosti s krvácením

^b v souvislosti se závažnými formami nedostatku glukózy-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD)

^c LT / fatální případy byly hlášeny u ASA a placebo se stejnou frekvencí <0,1%

^d v souvislosti se závažnými alergickými reakcemi

^e u pacientů s již existující poruchou renálních funkcí nebo poruchou kardiovaskulární cirkulace

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxické působení salicylátů (> 100 mg/kg/den po dva dny může působit toxicky) může být následkem chronické intoxikace, vzniklé léčbou anebo akutní intoxikace (předávkování) po náhodném požití dítětem či při neúmyslné intoxikaci.

Chronická otrava salicyláty může být špatně rozeznatelná, protože příznaky a symptomy jsou nespecifické. Mírná chronická intoxikace salicylátem, zvaná salicylismus, se vyskytuje obvykle pouze po opakovaném podání větší dávky. Symptomy zahrnují točení hlavy, závratě, tinnitus, hluchotu, pocení, nevolnost a zvracení, bolest hlavy, dezorientaci a mohou být upraveny snížením dávky. Tinnitus se může vyskytnout při plazmatické koncentraci 150 až 300 mikrogramů/ml. Závažnější nežádoucí reakce se vyskytují při koncentraci nad 300 mikrogramů/ml.

Základním znakem **akutní intoxikace** je vážné porušení acidobazické rovnováhy, které se může lišit v závislosti na věku a míře intoxikace. U dětí se nejčastěji projevuje metabolickou acidózou. Stupeň otravy není možné stanovit pouze na základě plazmatické koncentrace. Absorpce kyseliny acetylsalicylové může být opožděná díky zpomalenému vyprazdňování žaludku, naplněním/zahuštěním obsahu žaludku nebo, v případě užití gastro-rezistentní tablety, opožděným uvolňováním. Postup v případě intoxikace kyselinou acetylsalicylovou je dán jejím rozsahem, stupněm a klinickými symptomy a obvyklými postupy, které se používají při otravách. Hlavními kroky by mělo být urychlení exkrece léčivého přípravku a obnovení elektrolytové a acidobazické rovnováhy.

Vzhledem ke komplexnímu patofyziologickému efektu otravy salicyláty, mohou být zaznamenány tyto známky a symptomy/nálezy:

<i>Příznaky a symptomy</i>	<i>Nálezy</i>	<i>Terapeutická opatření</i>
MÍRNÁ AŽ STŘEDNĚ ZÁVAŽNÁ INTOXIKACE		Výplach žaludku, opakované podání živočišného uhlí, forsírovaná alkalická diuréza
Tachypnoe, hyperventilace, respirační alkalóza	alkalémie, alkalurie	Sledování/úprava tekutin a elektrolytů
Pocení		
Nauzea, zvracení		
STŘEDNĚ ZÁVAŽNÁ AŽ VÁŽNÁ INTOXIKACE		Výplach žaludku, opakované podání živočišného uhlí, forsírovaná alkalická diuréza, ve vážných případech hemodialýza
Respirační alkalóza s kompenzační metabolickou acidózou	acidémie, acidurie	Sledování/úprava tekutin a elektrolytů
Hyperpyrexie		Sledování/úprava tekutin a elektrolytů
Respirační: v rozsahu od hyperventilace, nekardiogenního plicního edému až po zástavu dýchání, udušení		
Kardiovaskulární: v rozsahu od arytmie, hypotenze až po srdeční zástavu	např.: krevní tlak, změny EKG	
Ztráta tekutin a elektrolytů: dehydratace, oligurie až selhání ledvin	např.: hypokalémie, hypernatrémie, hyponatrémie, změna funkce ledvin	Sledování/úprava tekutin a elektrolytů
Narušený metabolismus glukózy, ketóza	hyperglykémie, hypoglykémie (obzvláště u dětí) zvýšená hladina ketonů	
Tinnitus, hluchota		
Gastrointestinální: GI krvácení		
Hematologické: v rozsahu od inhibice destiček po koagulopatii	např.: prodloužení PT, hypoprotrombinémie	
Neurologické: toxická encefalopatie, deprese CNS s projevy v rozsahu od letargie, zmatenosti až po koma a křeče		

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kyselina acetylsalicylová, ATC kód: B01AC06

Kyselina acetylsalicylová zabraňuje syntéze tromboxanu A₂ v destičkách a tím inhibuje jejich agregaci. Mechanismus působení je založen na ireverzibilní inhibici cyklooxygenázy (COX-1). Její inhibiční účinek se projevuje především v destičkách, protože destičky nejsou schopné opakované syntézy tohoto enzymu. Předpokládá se, že kyselina acetylsalicylová má i další inhibiční účinky na trombocyty, proto je užívána v mnoha vaskulárních indikacích.

Kyselina acetylsalicylová patří do skupiny kyselých nesteroidních analgetik-antiflogistik, má analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky. Vyšší perorální dávky se užívají k tlumení bolesti, při méně závažných horečnatých onemocněních jako je nachlazení a chřipka, ke snižování teploty, k úlevě od bolesti kloubů a svalů, dále také při akutních a chronických zánětlivých onemocněních jako jsou revmatoidní artritida, osteoartritida a ankylózní spondylitida.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce

Po perorálním podání se kyselina acetylsalicylová v gastrointestinálním traktu rychle a zcela absorbuje. Během absorpce a po ní se kyselina acetylsalicylová přeměňuje na svůj hlavní metabolit, kyselinu salicylovou. Díky acido-resistentnímu principu tablety se kyselina acetylsalicylová nevstřebává v žaludku, ale v zásaditém prostředí střev. Díky tomu je dosaženo hodnoty C_{max} kyseliny acetylsalicylové do 2 až 7 hodin po podání gastro-rezistentní tablety, to znamená, opožděně ve srovnání s tabletou s okamžitým uvolňováním.

Současné požití potravy vede ke zpoždění, ale přesto úplné absorpci kyseliny acetylsalicylové, což znamená, že rychlost absorpce, nikoli však rozsah absorpce, je ovlivněn příjmem potravy. Vzhledem ke vztahu mezi celkovou plazmatickou koncentrací kyseliny acetylsalicylové a jejím inhibičním účinkem na agregaci krevních destiček, zpoždění absorpce pro enterosolventní tablety není považováno za významné při dlouhodobé terapii nízkou dávkou Aspirinu, z důvodu dosažení dostatečné inhibice agregace krevních destiček. Nicméně, aby byla zajištěna příznivá gastro-rezistence enterosolventní tablety, měla by být tableta užita (30 minut nebo více) před jídlem, s dostatečným množstvím tekutiny (viz bod 4.2).

Distribuce

Jak kyselina acetylsalicylová, tak kyselina salicylová se ve velkém rozsahu váží na plazmatické proteiny a jsou rychle distribuovány po těle. Kyselina salicylová se vylučuje do mateřského mléka a prochází placentou (viz bod 4.6).

Biotransformace

Kyselina acetylsalicylová se přeměňuje na svůj hlavní metabolit, kyselinu salicylovou. Acetylová skupina acetylsalicylové kyseliny se začíná hydrolyticky odštěpovat i při průchodu přes střevní sliznici, hlavně ale tento proces probíhá v játrech.

Hlavní metabolit, kyselina salicylová je metabolizovaná především v játrech. Jejími hlavními metabolity jsou kyselina salicylurová, salicylfenolglukuronid, salicylacetylglukuronid, kyselina gentisová a kyselina gentismočová.

Eliminace

Kinetika eliminace kyseliny acetylsalicylové je závislá na dávce, neboť její metabolismus je limitován kapacitou jaterních enzymů. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí od 2-3 hodin po malých dávkách, do 15 hodin po vysokých dávkách. Kyselina salicylová a její metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami.

Dostupné údaje o farmakokinetice kyseliny acetylsalicylové nenaznačují klinicky významný odklon od úměrného vztahu k dávce v dávkovém rozmezí 100 mg až 500 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický bezpečnostní profil kyseliny acetylsalicylové je dobře dokumentován. V testech na zvířatech salicyláty ve vysokých dávkách způsobily poškození ledvin, nepůsobily však žádné další organické léze. Kyselina acetylsalicylová byla ve velkém rozsahu (jak *in vivo*, tak *in vitro*) testována na mutagenicitu i kancerogenitu a žádné relevantní důkazy o mutagením nebo kancerogenním účinku nebyly nalezeny. Ve studiích na mnoha druzích zvířat se prokázaly teratogenní účinky salicylátu. Byly popsány vrozené poruchy, embryotoxicita a fetotoxicita, porucha schopnosti učení u potomků, kteří byli v prenatalním vývoji vystaveni jejímu působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Celulosový prášek, kukuřičný škrob, methakrylátový kopolymer TYP C, natrium-lauryl-sulfát, polysorbát 80, mastek, triethyl-citrát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al/bezbarvý průhledný PP), krabička.

Velikost balení: 20, 28, 50, 98, 100 enterosolventních tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

16/093/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 6. 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 6. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 8. 2024