SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Abrea 75 mg
gastrorezistentné tablety

Abrea 100 mg
gastrorezistentné tablety

Abrea 160 mg
gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 75 mg, 100 mg alebo 160 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Pomocné látky so známym účinkom:
75 mg: Monohydrát laktózy.....45 mg v tablete.
Oranžová žlť (E110).....0,0006 mg v tablete.

100 mg: Monohydrát laktózy……60 mg v tablete

160 mg: Monohydrát laktózy.....96 mg v tablete.
Lecitín (sójový) (E322).....0,42 mg v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

Abrea 75 mg: ružové okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom okolo 7,2 mm.
Abrea 100 mg: biele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom okolo 8,1 mm.
Abrea 160 mg: žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom okolo 9,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Sekundárna prevencia infarktu myokardu.
- Prevencia kardiovaskulárnej morbidity u pacientov trpiacich na stabilnú angínu pektoris.
- Liečba nestabilnej angíny pektoris, okrem podávania počas akútnej fázy.
- Prevencia oklúzie štepu po revaskularizačnej operácii srdca pomocou aorto-koronárneho premostenia (Coronary Artery Bypass Grafting (CABG)).
- Koronárna angioplastika, okrem podávania počas akútnej fázy.
- Sekundárna prevencia prechodných ischemických atakov (transient ischaemic attacks, TIA) a ischemických cerebrovaskulárnych príhod (cerebrovascular accidents, CVA) za predpokladu vylúčenia intracerebrálnych hemorágií.

Abrea sa neodporúča v život zachraňujúcich situáciách. Je určená na sekundárnu prevenciu

pri chronickej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí
Sekundárna prevencia infarktu myokardu:
Odporúčaná dávka je 75 – 160 mg jedenkrát denne.

Prevencia kardiovaskulárnej morbidity u pacientov trpiacich na stabilnú angínu pektoris:
Odporúčaná dávka je 75 – 160 mg jedenkrát denne.

Liečba nestabilnej angíny pektoris, okrem podávania počas akútnej fázy:
Odporúčaná dávka je 75 – 160 mg jedenkrát denne.

Prevencia oklúzie štepu po revaskularizačnej operácii srdca pomocou aorto-koronárneho premostenia (Coronary Artery Bypass Grafting (CABG)):
Odporúčaná dávka je 75 – 160 mg jedenkrát denne.

Koronárna angioplastika, okrem podávania počas akútnej fázy:
Odporúčaná dávka je 75 – 160 mg jedenkrát denne.

Sekundárna prevencia prechodných ischemických atakov (TIA) a ischemických cerebrovaskulárnych príhod (CVA) za predpokladu vylúčenia intracerebrálnych hemorágií:
Odporúčaná dávka je 75 – 325 mg jedenkrát denne.

Abrea sa nesmie užívať vo vyšších dávkach, pokiaľ tak neurčí lekár a dávka nesmie presiahnuť 325 mg denne.
Pri dávkovaní sa majú vziať do úvahy národné a lokálne smernice liečby.

Starší pacienti
Kyselina acetylsalicylová sa u starších pacientov, ktorí sú náchylnejší na nežiaduce udalosti, spravidla má používať s opatrnosťou. Ak nie je prítomná závažná renálna alebo hepatálna insuficiencia (pozri časti 4.3 a 4.4), odporúča sa bežná dávka pre dospelých. Liečba sa má prehodnocovať v pravidelných intervaloch.

Pediatrická populácia
Kyselina acetylsalicylová sa neodporúča u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 16 rokov okrem odporúčania lekára, keď prínos preváži riziko (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania
Na perorálne použitie.
Tablety sa majú prehltnúť celé, najmenej 30 minút pred jedlom, a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (1/2 pohára vody). Tablety majú gastrorezistentný obal, ktorý zamedzuje dráždiacim účinkom na črevá, a preto sa nesmú drviť, lámať ani hrýzť.

Dĺžka podávania:
Dlhodobá liečba s najnižšou možnou dávkou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo inhibítory prostaglandín syntetázy (t.j. niektorí astmatickí pacienti, ktorí môžu trpieť prudkými záchvatmi alebo mdlobou) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Aktívny alebo rekurentný peptický vred žalúdka a/alebo krvácanie do žalúdka/tenkého čreva v anamnéze alebo iné krvácania ako napr. cerebrovaskulárne hemorágie;

- Hemoragická diatéza; poruchy koagulácie ako sú hemofília a trombocytopénia.;
- Závažné poškodenie pečene;
- Závažné poškodenie obličiek;
- Závažné zlyhanie srdca;
- Dávky ≥ 100 mg denne v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.6);
- Metotrexát užívaný v dávkach > 15 mg/týždeň (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Abrea nie je vhodná ako protizápalový/analgetický/antipyretický liek.

Odporúča sa pre použitie u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov. Tento liek sa neodporúča na použitie u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov, pokiaľ predpokladaný prínos nepreváži riziká. Kyselina acetylsalicylová môže byť faktorom prispievajúcim k príčine Reyeovho syndrómu u niektorých detí.

Existuje zvýšené riziko hemorágie a predĺženého času krvácania, najmä počas chirurgických výkonov a po nich (dokonca aj v prípadoch malých zákrokov, napr. extrakcia zuba). Preto sa má podávať s opatrnosťou pred chirurgickým výkonom, vrátane extrakcie zuba. Môže byť potrebné prechodné prerušenie liečby.

Abrea sa neodporúča počas menorágie, kde môže zvýšiť menštruačné krvácanie.

Abrea sa má používať s opatrnosťou v prípade nekontrolovanej hypertenzie a ak má pacient v anamnéze žalúdočné vredy alebo vredy dvanástnika alebo hemoragické epizódy alebo u pacientov liečených antikoagulanciami.

Pacienti musia hlásiť svojmu lekárovi akékoľvek nezvyčajné príznaky krvácania. Ak sa objaví gastrointestinálne krvácanie alebo tvorba vredov, liečba musí byť ukončená.

Kyselina acetylsalicylová sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek alebo pečene (pri závažnom poškodení je kontraindikovaná) alebo u dehydratovaných pacientov, keďže použitie NSAID môže mať za následok zhoršenie renálnej funkcie. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou insuficienciou pečene sa majú pravidelne vykonávať testy pečene.

Kyselina acetylsalicylová môže vyvolať bronchospazmus a navodiť astmatické záchvaty alebo iné reakcie z precitlivenosti. Rizikovými faktormi sú prítomnosť astmy, senná nádcha, nosové polypy alebo chronické respiračné ochorenia. Toto tiež platí pre pacientov, u ktorých sa objavila alergická reakcia po iných látkach (napr. kožné reakcie, svrbenie alebo žihľavka).

U pacientov liečených kyselinou acetylsalicylovou boli hlásené zriedkavé prípady akútnej ischémie myokardu s infarktom myokardu alebo bez neho ako súčasť reakcie z precitlivenosti (Kounisov syndróm). V prípade potvrdeného Kounisovho syndrómu spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou sa má liečba liekom Abrea okamžite ukončiť.

V súvislosti s užívaním kyseliny acetylsalicylovej sa zriedkavo zaznamenali závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (pozri časť 4.8). Abrea sa musí vysadiť pri prvom prejave kožnej vyrážky, lézií na slizniciach alebo inom prejave hypersenzitivity.

Starší pacienti sú obzvlášť náchylní na nežiaduce účinky NSAID, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, najmä na gastrointestinálne krvácanie a perforáciu, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2). Keď sa vyžaduje dlhodobá liečba, pacienti musia byť pravidelne kontrolovaní.

Súbežná liečba Abreou a inými liekmi, ktoré menia hemostázu (t.j. antikoagulanciá ako napríklad warfarín, trombolytiká a antiagreganciá, protizápalové lieky a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu), sa neodporúča, pokiaľ to nie je prísne indikované, lebo môže zvýšiť riziko

krvácania (pozri časť 4.5). Ak je nutné túto kombináciu použiť, odporúča sa dôkladné sledovanie pacienta z hľadiska prejavov krvácania.

Pozornosť sa odporúča u pacientov so súbežnou liečbou liekmi, ako sú perorálne kortikosteroidy, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a deferasirox, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie (pozri časť 4.5).
Pri nízkom dávkovaní kyselina acetylsalicylová znižuje vylučovanie kyseliny močovej. Vzhľadom na to pacienti s predispozíciou na znížené vylučovanie kyseliny močovej môžu mať záchvaty dny (pozri časť 4.5).

Abrea sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s nedostatkom glukóza-6-fosfátdehydrogenázy.

Riziko hypoglykemického účinku s derivátmi sulfonylmočoviny a inzulínmi môže byť zosilnené Abreou pri predávkovaní (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Abrea 75 mg obsahuje oranžová žlť, hlinitý lak (E110), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie.

Abrea 160 mg obsahuje sójový lecitín, ktorý môže byť zdrojom sójovej bielkoviny a preto sa nesmie používať u pacientov alergických na sóju alebo arašidy, kvôli riziku hypertenzívnych reakcií.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie

Metotrexát (užívaný v dávkach > 15 mg/týždeň):
Kombinácia liekov metotrexátu a kyseliny acetylsalicylovej zvyšuje hematologickú toxicitu metotrexátu vzhľadom na celkovo znížený renálny klírens metotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Preto je súbežné užívanie metotrexátu (v dávkach > 15 mg/týždeň) s Abreou kontraindikované (pozri časť 4.3).

Neodporúčané kombinácie

Urikozuriká napr. probenecid, sulfinpyrazón
Salicyláty majú opačný účinok ako probenecid a sulfinpyrazón. Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť.

Kombinácie vyžadujúce si opatrnosť pri použití alebo zohľadnenie:

Antikoagulanciá a trombolytiká, napr. kumarín, heparín, warfarín, altepláza.
Zvýšené riziko krvácania vzhľadom na inhibovanú funkciu trombocytov, poškodenie sliznice dvanástnika a vytesnenie perorálnych antikoagulantov z väzbových miest na plazmatické proteíny. Čas krvácania sa musí sledovať (pozri časť 4.4).
Obzvlášť sa liečba kyselinou acetylsalicylovou nesmie začať počas prvých 24 hodín po liečbe alteplázou u pacientov s akútnou cievnou mozgovou príhodou. Neodporúča sa preto súbežná liečba.

Antitrombotiká (napr. klopidogrel, tiklopidín, cilostazol a dipyridamol) a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI, napr. sertralín alebo paroxetín)
Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Antidiabetiká napr. deriváty sulfonylmočoviny a inzulín

Salicyláty môžu zvyšovať hypoglykemický účinok antidiabetík. Pri použití vysokých dávok salicylátov tak môže byť vhodné isté zníženie dávkovania antidiabetík. Odporúčajú sa zvýšené kontroly hladiny glukózy v krvi.

Digoxín a lítium
Kyselina acetylsalicylová poškodzuje vylučovanie digoxínu a lítia obličkami, čoho následkom sú zvýšené plazmatické koncentrácie. Na začiatku a konci liečby kyselinou acetylsalicylovou sa odporúča sledovanie plazmatických koncentrácií digoxínu a lítia. Môže byť potrebná úprava dávky.

Diuretiká a antihypertenzíva
NSAID môžu znížiť antihypertenzný účinok diuretík a iných antihypertenzív. Je potrebné dôsledne monitorovať krvný tlak. Súbežné podávanie ACE inhibítorov, antagonistov receptora pre angiotenzín II a blokátorov kalciového kanála zvyšuje riziko akútneho renálneho zlyhania v kombinácii s vysokými dávkami ASA.
Kľučkové diuretiká: riziko akútneho zlyhania obličiek spôsobené zníženou glomerulárnou filtráciou v dôsledku zníženej syntézy renálnych prostaglandínov. Na začiatku liečby sa odporúča hydratovanie pacienta a sledovanie renálnej funkcie. V prípade súbežného užívania s verapamilom je potrebné monitorovať aj čas krvácania.

Inhibítory karboanhydrázy (acetazolamid)
Môže mať za následok závažnú acidózu a zvýšenú toxicitu centrálneho nervového systému.

Systémové kortikosteroidy
Riziko gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania môže byť zvýšené, keď sa kyselina acetylsalicylová podáva súbežne s kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Metotrexát (užívaný v dávkach < 15 mg/týždeň):
Kombinácia liekov metotrexátu a kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť hematologickú toxicitu metotrexátu vzhľadom na celkovo znížený renálny klírens metotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Počas prvých týždňov liečby kombináciou týchto liekov sa majú vykonávať týždenné vyšetrenia krvného obrazu. V prípade dokonca aj mierne poškodenej renálnej funkcie, ako aj u starších pacientov sa musí vykonávať prísnejšie sledovanie.

Iné NSAID
V dôsledku synergických účinkov je zvýšené riziko vzniku vredov a gastrointestinálneho krvácania.

Ibuprofen
Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofen môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek, keď sa podávajú súbežne. Limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu však znamenajú, že nemožno urobiť žiadne jednoznačné závery o pravidelnom užívaní ibuprofenu a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pri príležitostnom použití ibuprofenu (pozri časť 5.1).

Metamizol
Pri súbežnom užívaní môže metamizol znižovať účinok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Preto sa táto kombinácia má používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej na kardioprotekciu.

Cyklosporín, takrolimus
Súbežné užívanie NSAID s cyklosporínom alebo takrolimom môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolimu. V prípade súbežného užívania týchto látok a kyseliny acetylsalicylovej sa má sledovať renálna funkcia.

Valproát
Zaznamenalo sa, že kyselina acetylsalicylová znižuje väzbovosť valproátu na sérový albumín, čím zvyšuje jeho voľné plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave.

Fenytoín
Salicyláty znižujú väzbovosť fenytoínu na plazmatický albumín. Môže to viesť k poklesu celkových hladín fenytoínu v plazme, no k zvýšeniu frakcie voľného fenytoínu. Koncentrácia neviazaného liečiva a tým aj terapeutický účinok sa však nejavia ako významne pozmenené.

Alkohol
Súbežné užívanie alkoholu a kyseliny acetylsalicylovej zvyšuje riziko gastrointestinálneho krvácania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nízke dávky (do 100 mg/deň):
Klinické štúdie ukazujú, že dávky do 100 mg/deň na obmedzené použitie v pôrodníctve, ktoré si vyžadujú špeciálne sledovanie, sa javia ako bezpečné.

Dávky 100 – 500 mg/deň:
S užívaním dávok nad 100 mg/deň do 500 mg/deň nie sú dostatočné klinické skúsenosti. Preto nižšie uvedené odporúčania týkajúce sa dávok 500 mg/deň a vyšších platia i pre toto dávkovacie rozmedzie.

Dávky 500 mg/deň a vyššie:
Inhibícia syntézy prostaglandínov môže negatívne ovplyvniť graviditu a/alebo embryofetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov a srdcových malformácií a gastroschízy po užití inhibítora syntézy prostaglandínov v skorej fáze gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií bolo zvýšené z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu preimplantačných a postimplantačných strát a embryofetálnej letality. U zvierat, ktorým sa podával inhibítor syntézy prostaglandínov počas obdobia organogenézy, bol ďalej popísaný zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych. V prvom a druhom trimestri gravidity sa kyselina acetylsalicylová nemá podávať, pokiaľ to nie je celkom nutné. Ak kyselinu acetylsalicylovú užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť alebo v prvom a druhom trimestri gravidity, potom je potrebné užívať čo najnižšiu dávku a liečba má byť čo najkratšia.

V treťom trimestri gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:
- kardiopulmonálnej toxicite (s predčasným uzáverom ductus arteriosus a pľúcnou hypertenziou);
- renálnej dysfunkcii, ktorá môže progredovať až k zlyhaniu obličiek s oligohydroamniózou;

matku a novorodenca na konci gravidity:
- možnému predĺženiu krvácavosti, antiagregačný účinok sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii maternicových kontrakcií, ktoré majú za následok oneskorený alebo predĺžený pôrod.

Z týchto dôvodov je kyselina acetylsalicylová v dávkach 100 mg/deň a vyšších kontraindikovaná v treťom trimestri gravidity.

Dojčenie
Salicyláty a ich metabolity sa v malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Keďže sa dosiaľ nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na novorodenca, nie je nutné po krátkodobom použití odporúčanej dávky prerušiť dojčenie. V prípadoch dlhodobého užívania a/alebo podania vysokých dávok sa má dojčenie prerušiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

S Abreou sa neuskutočnili žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Na základe farmakodynamických vlastností a nežiaducich účinkov kyseliny acetylsalicylovej sa neočakáva žiadny vplyv na reaktivitu a schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

- veľmi časté (≥ 1/10)
- časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
- zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
- neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zvýšená náchylnosť na krvácanie		Trombocytopénia, granulocytóza, aplastická anémia	Prípady krvácania s predĺženým časom krvácania ako je epistaxa, gingiválne krvácanie. Symptómy môžu pretrvávať počas 4 – 8 dní po vysadení kyseliny acetylsalicylovej. Ako dôsledok môže byť zvýšené riziko krvácania počas chirurgických výkonov. Existujúce (hemateméza, meléna) alebo okultné gastrointestinálne krvácanie, ktoré môže viesť k anémii s nedostatkom železa (častejšie pri vysokých dávkach)
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitívne reakcie, angioedém, alergický edém, anafylaktické reakcie vrátane šoku	
Poruchy metabolizmu a výživy				Hyperurikémia, hypoglykémia
Poruchy nervového systému			Intrakraniálna hemorágia	Bolesť hlavy, závrat
Poruchy ucha a labyrintu				Znížená schopnosť počutia; tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Kounisov syndróm (akútna ischémia myokardu s infarktom myokardu alebo bez neho ako súčasť reakcie z precitlivenosti) (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev			Hemoragická vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Rinitída, dyspnoe	Bronchospazmus, astmatické záchvaty	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Dyspepsia, nauzea, vracanie, hnačka		Závažná gastrointestinálna hemorágia	Žalúdočné vredy alebo vredy dvanástnika a perforácia
Poruchy pečene a žlčových ciest			Reyeov syndróm	Insuficiencia pečene, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Žihľavka	Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm, purpura, erythema nodosum, multiformný erytém	
Poruchy obličiek a močových ciest				Poškodená renálna funkcia, akútne renálne zlyhanie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Menorágia	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Hoci existujú významné rozdiely medzi jednotlivými osobami, za toxickú dávku sa považuje dávka približne 200 mg/kg u dospelých a 100 mg/kg u detí. Letálna dávka kyseliny acetylsalicylovej je 25 – 30 g. Koncentrácie salicylátu v plazme nad 300 mg/l znamená intoxikáciu. Plazmatické koncentrácie nad 500 mg/l u dospelých a 300 mg/l u detí spôsobujú obvykle závažnú toxicitu. Predávkovanie môže byť škodlivé pre starších pacientov a predovšetkým pre malé deti (terapeutické predávkovanie alebo časté neúmyselné intoxikácie môžu byť fatálne).

Príznaky stredne závažných intoxikácií
Tinnitus, poruchy sluchu, bolesť hlavy, vertigo, zmätenosť a gastrointestinálne symptómy (nauzea, vracanie a bolesť brucha).

Príznaky závažných intoxikácií
Príznaky súvisiace so závažnou poruchou acidobázickej rovnováhy. Jej prvým príznakom je hyperventilácia, ktorá má za následok respiračnú alkalózu. Respiračná acidóza vzniká ako následok

utlmenia dýchacieho centra. Okrem toho metabolická acidóza sa vyskytuje aj ako výsledok prítomnosti salicylátu.
Keďže mladšie deti sa často dostavia k lekárovi až v neskorom štádiu intoxikácie, je u nich obvykle prítomná acidóza.
Ďalej sa môžu objaviť tieto symptómy: hypertermia a potenie vedúce k dehydratácii, prejavujúce sa: nepokojom, kŕčmi, halucináciami a hypoglykémiou. Útlm nervového systému môže viesť ku kóme, kardiovaskulárnemu kolapsu alebo zastaveniu dýchania.

Liečba predávkovania
Pri požití toxickej dávky je nutná hospitalizácia. Pri stredne závažnej intoxikácii je potrebné sa pokúsiť o vyvolanie vracania.
Ak je tento pokus neúspešný, má sa v prvej hodine po požití významného množstva lieku začať s výplachom žalúdka. Následne sa podá aktívne uhlie (adsorbent) a síran sodný (laxatívum).
Aktívne uhlie sa môže podať v jednorazovej dávke (50 g u dospelých, 1 g/kg telesnej hmotnosti u detí vo veku do 12 rokov).
Alkalizácia moču (250 mmol $NaHCO_3$ počas 3 hodín) so súčasnou kontrolou pH moču. Pri závažnej intoxikácii sa má uprednostniť hemodialýza. Ďalšie symptómy sa liečia symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká: antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC06.

Mechanizmus účinku
Kyselina acetylsalicylová inhibuje aktiváciu trombocytov: blokádou trombocytovej cyklooxygenázy acetyláciou inhibuje syntézu tromboxánu A_2, čo je fyziologická aktivačná látka uvoľňovaná trombocytmi, ktorá zohráva úlohu pri komplikáciách ateromatóznych lézií.
Inhibícia TXA_2 syntézy je ireverzibilná, pretože trombocyty, ktoré nemajú jadro, nie sú schopné (z dôvodu nedostatku potenciálu syntézy proteínov) syntetizovať novú cyklooxygenázu, ktorá bola acetylovaná kyselinou acetylsalicylovou.

Farmakodynamické účinky
Opakované dávky od 20 do 325 mg sa podieľajú na inhibícii enzymatickej aktivity od 30 do 95 %. Vzhľadom na ireverzibilnú povahu väzby pretrváva tento účinok po celú dobu životnosti trombocytu (7 – 10 dní). Inhibičný účinok sa nevyčerpá pri dlhodobej liečbe a enzymatická aktivita postupne opäť začína po obnove trombocytov 24 – 48 hodín po prerušení liečby.
Kyselina acetylsalicylová predlžuje krvácavosť v priemere približne o 50 až 100 %, no možno pozorovať individuálne rozdiely.
Experimentálne údaje ukazujú, že ibuprofen môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, pokiaľ sa s ňou podáva súbežne.
V jednej štúdii sa zistilo, že ak sa podala jednorazová dávka 400 mg ibuprofenu 8 hodín pred alebo 30 minút po dávke kyseliny acetylsalicylovej (81 mg) s okamžitým uvoľňovaním, došlo k zníženiu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov. Obmedzenia týchto údajov a neistota ohľadne extrapolácie *ex vivo* údajov na klinickú situáciu však naznačujú, že nie je možné urobiť konečné závery ohľadne pravidelného užívania ibuprofenu a nie je možné sa domnievať, že pri občasnom užití ibuprofenu bude klinicky významný účinok pravdepodobný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Po perorálnom podaní sa kyselina acetylsalicylová rýchlo a úplne vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Najdôležitejším miestom absorpcie je proximálna časť tenkého čreva. Avšak významná časť

dávky sa hydrolyzuje na kyselinu salicylovú v stene tenkého čreva už pri absorpcii. Stupeň hydrolýzy je závislý od rýchlosti vstrebávania.
Po užití gastrorezistentných tabliet Abrea sa maximálne plazmatické hladiny kyseliny acetylsalicylovej dosiahnú približne po 3,5 hodinách a kyseliny salicylovej približne po 4,5 hodinách po podaní nalačno. Ak sa tablety užívajú s jedlom, maximálne plazmatické hladiny sa dosiahnú približne o 3 hodiny neskôr ako v stave nalačno.

Distribúcia
Kyselina acetylsalicylová, rovnako ako hlavný metabolit salicylová kyselina, sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, najmä albumín, a distribuujú sa rýchlo do všetkých častí tela. Stupeň väzby kyseliny salicylovej na bielkoviny je veľmi závislý od koncentrácie kyseliny salicylovej a koncentrácie albumínu. Distribučný objem kyseliny acetylsalicylovej je približne 0,16 l/kg telesnej hmotnosti. Kyselina salicylová sa pomaly rozptyľuje do synoviálnej tekutiny, prechádza placentárnou bariérou a prechádza do materského mlieka.

Biotransformácia
Kyselina acetylsalicylová sa rýchlo metabolizuje na kyselinu salicylovú s polčasom 15 – 30 minút. Kyselina salicylová sa následne prevažne mení na konjugáty glycínu a kyseliny glukurónovej a stopy kyseliny gentisovej.
Eliminačná kinetika kyseliny salicylovej je závislá od dávky, pretože metabolizmus je limitovaný kapacitou pečeňových enzýmov. Polčas eliminácie sa teda mení a je 2 – 3 hodiny po nízkych dávkach, 12 hodín po zvyčajných analgetických dávkach a 15 – 30 hodín po vysokých terapeutických dávkach alebo intoxikácii.

Eliminácia
Kyselina salicylová a jej metabolity sa vylučujú prevažne obličkami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil kyseliny acetylsalicylovej je dobre zdokumentovaný.
V experimentálnych štúdiách na zvieratách salicyláty nepreukázali poškodenie iného orgánu než poškodenie obličiek.
V štúdiách na potkanoch bola fetotoxicita a teratogénne účinky pozorované s kyselinou acetylsalicylovou v dávkach toxických pre matku. Klinický význam nie je známy, pretože dávky použité v predklinických štúdiách sú oveľa vyššie (minimálne 7-krát) ako maximálne odporúčané dávky vo vybraných kardiovaskulárnych indikáciách.
Kyselina acetylsalicylová bola rozsiahlo skúmaná s ohľadom na mutagénne a karcinogénne účinky. Výsledky ako celok nevykazujú žiadne významné prejavy akýchkoľvek mutagénnych alebo karcinogénnych účinkov v štúdiách na myšiach a potkanoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Abrea 75 mg
Jadro tablety
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
zemiakový škrob
mastenec
triacetín
30 % disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1)
dodecylsíran sodný*
polysorbát 80*

Filmový obal
polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350 (E1521)
karmín (E120)
oranžová žlť, hlinitý lak (E110)

Abrea 100 mg
Jadro tablety
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
zemiakový škrob
Filmový obal
mastenec
triacetín
30 % disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1)
dodecylsíran sodný *
polysorbát 80*

Abrea 160 mg
Jadro tablety
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
zemiakový škrob
mastenec
triacetín
30 % disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1)
dodecylsíran sodný *
polysorbát 80*
Filmový obal
polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350 (E1521)
sójový lecitín (E322)
žltý oxid železitý (E172)

* Môže obsahovať dodecylsíran sodný a polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

75 mg:
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

100 mg:
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

160 mg:
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

75 mg gastrorezistentné tablety a 160 mg gastrorezistentné tablety:
Blister (PVC/Al)
Veľkosti balenia:
Blistre: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 a 100 gastrorezistentných tabliet.

100 mg gastrorezistentné tablety:
Blister (PVC/Al)
Veľkosti balenia:
Blistre: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 a 100 gastrorezistentných tabliet.

Blister (PVC biely/papier/Al)
Veľkosti balenia:
Blistre: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 a 100 gastrorezistentných tabliet.

Blister (PVC biely/Al s detskou poist.)
Veľkosti balenia:
Blistre: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 a 100 gastrorezistentných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Abrea 75 mg: 16/0005/17-S
Abrea 100 mg: 16/0006/17-S
Abrea 160 mg: 16/0007/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. januára 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21.apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).