

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Anopyrin 100 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele mramorované ploché okrúhle tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nestabilná angína pectoris – ako doplnok štandardnej liečby.

Akútny infarkt myokardu – ako súčasť štandardnej liečby.

Profylaxia reinfarktu.

Po arteriálnych cievnochirurgických alebo intervenčných výkonoch (napr. po aortokoronárnom premostení, pri perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike).

Profylaxia tranzitórnych ischemických atakov a mozgových infarktov, keď sa vyskytli prodromálne štádiá.

Upozornenie:

Liek Anopyrin 100 mg nie je vhodný na liečbu bolestivých stavov.

Liek nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tablety Anopyrinu sú dostupné v sile 30 mg a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej (Anopyrin 30 mg, Anopyrin 100 mg). Na dosiahnutie odporúčanej dávky použite vhodnú kombináciu liekov Anopyrin 30 mg a Anopyrin 100 mg.

Pri nestabilnej angíne pectoris:

Používa sa denné dávkovanie medzi 75 a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Na základe lepšej znášanlivosti je odporúčaná denná dávka 100 mg kyseliny acetylsalicylovej. Pre odporúčané dávky, ktoré sú nižšie ako 100 mg sú k dispozícii tablety Anopyrinu 30 mg a tiež iné lieky s nižšou silou dostupné na trhu.

Pri akútnom infarkte myokardu:

Používa sa denné dávkovanie medzi 100 a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Odporúčaná denná dávka je 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Na profylaxiu reinfarktu:

Odporúčaná denná dávka je 300 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Po arteriálnych cievnochirurgických alebo intervenčných výkonoch (napr. po aortokoronárnom premostení, pri perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike):

Používa sa denné dávkovanie medzi 100 a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Na základe lepšej znášanlivosti je odporúčaná denná dávka 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Na profylaxiu tranzitórnych ischemických atakov a mozgových infarctov, keď sa vyskytli prodromálne štádiá:

Liečbu začíname jednorazovou dávkou 120 – 200 mg a pokračujeme v podávaní 60 – 100 mg denne. Pre odporúčané dávky, ktoré sú nižšie ako 100 mg sú k dispozícii tablety Anopyrinu 30 mg.

Spôsob podávania a dĺžka liečby/profylaxie

Tablety sa majú užívať podľa možnosti po jedle – prehltajú sa a zapíjajú dostatočným množstvom tekutiny.

Nemajú sa užívať na lačný žalúdok.

Pri akútnom infarkte myokardu sa má prvá tableta pred prehltnutím rozhrýzť.

Najpriaznivejším momentom na začatie liečby tabletami Anopyrinu 100 mg po aortokoronárnom premostení sa zdá 24 hodín po operácii.

Anopyrin 100 mg je určený na dlhodobé užívanie.

O dĺžke liečby/profylaxie rozhoduje ošetrojúci lekár.

4.3 Kontraindikácie

Anopyrin 100 mg sa nesmie užívať:

- pri známej precitlivosti na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné salicyláty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pri žalúdočných alebo duodenálnych vredoch;
- pri chorobe zvýšenej náchylnosti na krvácanie (hemoragická diatéza);
- u pacientov s preexistujúcou mastocytózou, u ktorých užitie kyseliny acetylsalicylovej môže vyvolať závažné alergické reakcie (vrátane obehového šoku s návalmi tepla, hypotenziou, tachykardiou a vracaním);
- pri predchádzajúcom výskyte astmatického záchvatu indukovaného užitím salicylátov alebo liekov s podobným účinkom, najmä nesteroidných protizápalových liekov;
- v kombinácii s metotrexátom pri dávke 15 mg týždenne alebo vyššej (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie);
- pri závažnom zlyhaní obličiek;
- pri závažnej renálnej insuficiencii (klírens kreatinínu <30 ml/min);
- pri závažnej pečenej insuficiencii;
- pri závažnom srdcovom zlyhaní;
- dávka vyššia ako 100 mg/deň v treťom trimestri tehotenstva;
- u pacientov vo veku do 18 rokov pri súčasne prebiehajúcom horúčkovitom ochorení. Pri podávaní kyseliny acetylsalicylovej deťom a dospievajúcim hrozí riziko rozvoja Reyovho syndrómu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvlášť starostlivý lekársky dozor je potrebný pri:

- precitlivosti na iné antiflogistiká/antireumatiká alebo pri existencii iných alergií;
- súbežnej liečbe liečivami znižujúcimi zrážanie krvi (napr. kumarínovými derivátmi, heparínom – s výnimkou nízкодávkovanej liečby heparínom);
- prieduškovej astme;
- chronických alebo rekurentných žalúdočných alebo duodenálnych ťažkostiach;
- vopred zistenom poškodení obličiek;
- miernom až stredne závažnom poškodení pečene.

Anopyrin 100 mg nie je určený na liečbu detí a dospievajúcich s horúčkovitými ochoreniami. Ak pri týchto ochoreniach deti a dospievajúci užívali daný liek a dôjde k dlhotrvajúcemu vracaniu, môže to byť známka Reyovho syndrómu, veľmi zriedkavého, ale život ohrozujúceho ochorenia, ktoré bezpodmienečne vyžaduje urýchlenú lekársku pomoc.

Pacientom, ktorí trpia prieduškovou astmou, alergickou rinitídou, nosovými polypmi alebo chronickými infekciami dýchacích ciest (najmä sprevádzanými prejavmi typu alergickej rinitídy) a pacientom s precitlivosťou na analgetiká, antiflogistiká a antireumatiká akéhokoľvek druhu, hrozí pri užívaní tabliet Anopyrin 100 mg riziko astmatických záchvatov (tzv. neznášanlivosť analgetík/analgetická astma). Títo pacienti sa pred užitím lieku majú poradiť s lekárom. To isté platí pre pacientov, ktorí reagujú precitlivo (alergicky), napr. kožnými reakciami, svrbením, žihľavkou na iné látky.

Pri užívaní tabliet Anopyrinu 100 mg pred operačnými výkonmi sa treba poradiť s lekárom alebo zubným lekárom, prípadne ich informovať.

U pacientov s deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy sa musí tento liek podávať pod prísny lekársnym dohľadom kvôli riziku hemolýzy (pozri časť 4.8).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe levotyroxínom a salicylátmi, najmä v dávkach vyšších ako 2,0 g/deň (pozri časť 4.5).

U pacientov užívajúcich súbežne nikorandil a nesteroidové antiflogistiká (NSAID) vrátane ASA a LAS (kyseliny lyzín acetylsalicylovej) existuje zvýšené riziko ťažkých komplikácií ako sú gastrointestinálna ulcerácia, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.5).

Pitie alkoholu pri užívaní kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť riziko poškodenia gastrointestinálneho traktu. Preto musia byť pacienti užívajúci kyselinu acetylsalicylovú opatrní, pokiaľ ide o pitie alkoholu (pozri časť 4.5).

Lieky obsahujúce kyselinu acetylsalicylovú sa nemajú užívať dlhší čas alebo vo vyšších dávkach bez konzultácie s lekárom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri užívaní tabliet Anopyrinu 100 mg sa zintenzívňujú/zvyšujú:

- účinky antikoagulancií (napr. kumarínových derivátov a heparínu);
- riziká gastrointestinálneho krvácania pri súčasnej liečbe kortikoidmi alebo súbežnej konzumácii alkoholu;
- účinky perorálnych antidiabetík (derivátov sulfonylmočoviny);
- žiaduce i nežiaduce účinky metotrexátu [zvýšená hematologická toxicita metotrexátu (znížený renálny klírens metotrexátu protizápalovými liekmi a vyviazanie metotrexátu salicylátmi z jeho väzby na plazmatické bielkoviny)];
Kontraindikované kombinácie: Metotrexát užívaný v dávkach 15 mg týždenne a vyšších.
Kombinácie vyžadujúce zvýšenú opatrnosť pri užívaní: Metotrexát užívaný v dávkach nižších ako 15 mg týždenne;
- plazmatické koncentrácie digoxínu, barbiturátov alebo lítia;
- žiaduce i nežiaduce účinky nesteroidových analgetík/antiflogistík/antireumatík ako aj všeobecne všetkých antireumatík;
- účinky sulfónamidov a kombinácií obsahujúcich sulfónamidy, ako je napr. kotrimoxazol (kombinácia sulfametoxazolu a trimetoprimu);
- účinky trijódtyronínu (liotyronínu);
- účinky kyseliny valproovej, pri súbežnom podávaní salicylátov a kyseliny valproovej môže dôjsť k zníženiu väzbovosti kyseliny valproovej na proteíny a k inhibícii jej metabolizmu, čo má za následok zvýšenú sérovú hladinu celkovej aj voľnej kyseliny valproovej.

Lieky spojené s rizikom krvácania

U týchto liekov existuje zvýšené riziko krvácania kvôli potenciálnemu aditívnemu účinku. Pri súbežnom podávaní liekov spojených s rizikom krvácania je potrebná opatrnosť.

Nikorandil

U pacientov užívajúcich súbežne nikorandil a nesteroidové antiflogistiká (NSAID) vrátane ASA a LAS existuje zvýšené riziko ťažkých komplikácií ako sú gastrointestinálna ulcerácia, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.4).

Anopyrin 100 mg oslabuje účinky:

- antagonistov aldosterónu (spironolaktónu a kanrenoátu);
- kľúčkových diuretik (napr. furosemidu);
- antihypertenzív;
- urikozurík (napr. probenecidu, sulfínpyrazónu).

Ibuprofén

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súčasne. Avšak limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu naznačujú, že žiadne jednoznačné závery nie je možné urobiť pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a nie je pravdepodobný vznik klinicky relevantného účinku pri príležitostnom užití ibuprofenu (pozri časť 5.1).

Metamizol

Metamizol môže pri súbežnom užívaní s kyselinou acetylsalicylovou (aspirín) znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Preto sa musí táto kombinácia liečiv používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej kvôli kardioprotekcii.

Acetazolamid

Pri súbežnom používaní salicylátov s acetazolamidom sa odporúča opatrnosť kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy.

Levotyroxín

Salicyláty, najmä v dávkach vyšších ako 2,0 g/deň, môžu inhibovať väzbu hormónov štítnej žľazy na proteínové nosiče, čo môže spôsobiť počiatočné prechodné zvýšenie voľných hormónov štítnej žľazy a následný pokles celkovej hladiny hormónov štítnej žľazy. Hladinu hormónov štítnej žľazy je potrebné monitorovať (pozri časť 4.4)

Vakcína proti ovčím kiahňam (varicella)

Odporúča sa nepodávať pacientom salicyláty po dobu šiestich týždňov od očkovania vakcínou proti ovčím kiahňam (varicella). Po použití salicylátov počas infekcie vírusom ovčích kiahní sa vyskytli prípady Reyovho syndrómu.

Tenofovir

Súbežné podávanie tenofovir disoproxil fumarátu a nesteroidových antiflogistik (NSAID) môže zvýšiť riziko renálneho zlyhania.

Alkohol

Pitie alkoholu pri užívaní kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť riziko poškodenia gastrointestinálneho traktu. Preto musia byť pacienti užívajúci kyselinu acetylsalicylovú opatrní, pokiaľ ide o pitie alkoholu (pozri časť 4.4).

Pentoxifylín

Súčasne užívané liečivá kyselina acetylsalicylová a pentoxifylín môžu mať potenciálne aditívny účinok a je potrebná opatrnosť kvôli zvýšenému riziku krvácania.

Anopyrin 100 mg preto pacient nemá užívať súbežne s niektorým z vyššie uvedených liečiv bez výslovného odporúčania lekára.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nízke dávky (do a vrátane 100 mg/deň)

V klinických štúdiách sa dávky do 100 mg/deň používané výlučne v pôrodníctve a pri špeciálnom sledovaní ukázali ako bezpečné.

Dávky 100 – 500 mg/deň

S užívaním dávok 100 – 500 mg/deň nie sú dostatočné klinické skúsenosti, preto pre ne platia odporúčania uvedené pre dávky 500 mg/deň nižšie.

Dávky 500 mg/deň a vyššie

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nežiaduci vplyv na tehotenstvo a/alebo fetálny/embryonálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov, kardiálnych malformácií a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej než 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. Pri zvieratách sa dokázalo, že podanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu pred- a postimplantačných strát a k fetálnej/embryonálnej letalite. Okrem toho bola hlásená zvýšená incidencia rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám počas organogenetickej fázy.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie kyseliny acetylsalicylovej spôsobiť oligohydramnión v dôsledku renálnej dysfunkcie plodu. Tento stav sa môže objaviť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilný po jej ukončení. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady konstriktie ductus arteriosus, pričom väčšina z nich ustúpila po ukončení liečby. Preto sa kyselina acetylsalicylová nesmie podávať v prvom a druhom trimestri, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Ak sa kyselina acetylsalicylová podáva ženám, ktoré chcú otehotnieť alebo sú v prvom a druhom trimestri tehotenstva, musí byť dávka čo najnižšia a liečba trvať čo najkratšie.

Po expozícii kyseline acetylsalicylovej počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva sa má zväziť prenatálne monitorovanie zamerané na zistenie oligohydramniónu a konstriktie ductus arteriosus. Ak sa zistí oligohydramnión alebo konstriktia ductus arteriosus, užívanie kyseliny acetylsalicylovej sa má ukončiť.

V treťom trimestri tehotenstva všetky inhibítory syntézy prostaglandínov môžu vystavovať plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasná konstriktia/uzavretie ductus arteriosus a pulmonálna hypertenzia)
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie)

na konci tehotenstva matku a novorodenca:

- antiagregačnému účinku a potenciálnemu predĺženiu krvácania, ktoré sa môže objaviť aj po malých dávkach
- inhibícii kontrakcií maternice, čo vedie k oneskoreniu alebo predĺženiu pôrodu.

Z týchto dôvodov je kyselina acetylsalicylová v dávkach vyšších ako 100 mg/deň kontraindikovaná v treťom trimestri tehotenstva (pozri časť 4.3). Dávky do 100 mg/deň vrátane sa môžu užívať len pod prísnym dohľadom pri pôrode.

Dojčenie

Kyselina acetylsalicylová a jej metabolity v malých množstvách prechádzajú do materského mlieka. Keďže sa dosiaľ nezaznamenali škodlivé účinky na dojčatá, pri dennej dávke do 150 mg spravidla nebýva nutné prerušiť dojčenie. Ak žena užíva vyššie denné dávky (viac než 150 mg), má prestať dojčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Anopyrin 100 mg v odporúčaných dávkach nemá nepriaznivý vplyv na schopnosť aktívne sa zúčastňovať na dopravnej premávke, obsluhovať stroje alebo vykonávať práce bez pevnej opory. Táto schopnosť sa môže narušiť pri chronickom (a samozrejme aj akútnom) predávkovaní (pozri časť 4.9 Predávkovanie).

4.8. Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté nežiaduce účinky kyseliny acetylsalicylovej rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA a uvedené podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ 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 (z dostupných údajov).

MedDRA triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	anémia*
	neznáme	trombocytopénia, hemolytická anémia u pacientov s deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (pozri časť 4.4), pancytopénia, bicytopénia, aplastická anémia, zlyhanie kostnej drene, agranulocytóza, neutropénia, leukopénia.
Poruchy ciev	neznáme	hemorágia (môže byť fatálna), vaskulitída vrátane Henoch-Schönleinovej purpury
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	neznáme	Kounisov syndróm v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou kvôli prítomnosti kyseliny acetylsalicylovej
Poruchy nervového systému	neznáme	závraty**, intrakraniálne krvácanie, ktoré môže byť fatálne, najmä u starších ľudí.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme	nekardiogénny pľúcny edém pri chronickom užívaní a v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou na kyselinu acetylsalicylovú
Poruchy ucha a labyrintu	neznáme	tinnitus**
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	gastrointestinálne ťažkosti - napr. bolesť žalúdka, nauzea, vomitus, hnačka, mikrohemorágia
	menej časté	žalúdočné krvácanie***, žalúdočný vred
	neznáme	ezofagitída****, erozívna duodenitída****, erozívna gastritída****, ezofageálna ulcerácia, perforácia ****, kolitída****, vred hrubého čreva****, vred tenkého

		čreva****, intestinálna perforácia ****, akútna pankreatitída v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou kvôli prítomnosti kyseliny acetylsalicylovej
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	poruchy funkcie obličiek
	neznáme	zlyhanie obličiek
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi zriedkavé	hypoglykémia
Poruchy imunitného systému	menej časté	reakcie z precitlivenosti - napr. kožné reakcie
	zriedkavé	reakcie z precitlivenosti - napr. záchvaty dýchavičnosti (najmä u astmatikov); bronchospazmus, anafylaktoidná reakcia, zvlášť závažné kožné reakcie až <i>erythema exsudativum multiforme</i>
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	poruchy funkcie pečene
	neznáme	zvýšené pečeňové enzýmy, poškodenie pečene, prevažne hepatocelulárne, chronická hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	fixný exantém
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	neznáme	hematospermia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	neznáme	edém - pri vyšších (protizápalových) dávkach ASA

* V zriedkavých prípadoch po dlhodobejšom užívaní tabliet obsahujúcich kyselinu acetylsalicylovú sa môže vyskytnúť anémia v dôsledku okultných strát krvi z gastrointestinálneho traktu.

** Závraty a tinnitus môžu byť, predovšetkým u detí a starších ľudí, známkami závažnej intoxikácie (pozri časť 4.9 Predávkovanie).

*** Pri výskyte čiernej (dechtovitej) stolice je nutné bezodkladne informovať lekára.

**** Tieto nežiaduce účinky môžu, ale nemusia byť spojené s výskytom krvácania, ktoré sa môže vyskytnúť u pacientov nezávisle na dávke acetylsalicylovej kyseliny, výskyte varovných symptómov alebo predchádzajúcich skúseností so závažnými gastrointestinálnymi ťažkosťami.

Kyselina acetylsalicylová v nízkom dávkovaní obmedzuje vylučovanie kyseliny močovej. U predisponovaných pacientov to podľa okolností môže vyvolať záchvat dny.

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 podozrenie na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Existuje rozdiel medzi chronickým predávkovaním a akútnou intoxikáciou.

Chronické predávkovanie kyselinou acetylsalicylovou („salicylizmus“) sa prejavuje prevažne poruchami centrálnej nervovej sústavy (omámenosť, ospalosť, závraty) alebo nevoľnosťou. Hlavnou črtou akútnej intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou je ťažká porucha acidobázickej rovnováhy. Už v rozmedzí terapeutických dávok dochádza v dôsledku zrýchleného a prehĺbeného dýchania k respiračnej alkalóze. Organizmus ju kompenzuje zvýšeným vylučovaním hydrogénuhličitanových iónov obličkami, čím sa zachováva normálna hodnota pH krvi. Pri toxických dávkach už tento

kompenzačný mechanizmus nestačí, a dochádza k poklesu pH krvi a koncentrácie hydrogénuhličitanových iónov v krvi. Hodnota pCO_2 v plazme môže byť dočasne normálna. Vzniká obraz zdanlivej metabolickej acidózy, v skutočnosti však ide o kombináciu respiračnej a metabolickej acidózy z týchto príčin:

- útlm dýchania navodený toxickými dávkami, nahromadenie kyselín (sírovej, fosforečnej, salicylovej, mliečnej, octovej) v dôsledku ich zvýšenej tvorby (následkom poruchy metabolizmu sacharidov) a obmedzeného vylučovania obličkami. K tomu pristupuje porucha elektrolytového hospodárenia. Dochádza k veľkým stratám draselných iónov.

Príznaky akútnej intoxikácie

Pri akútnej intoxikácii ľahšieho stupňa (s plazmatickými koncentraciami 200 – 400 $\mu\text{g/ml}$) sa zvyčajne okrem porúch acidobázickej rovnováhy a elektrolytového hospodárenia (napr. straty draselných iónov), hypoglykémie, exantému a gastrointestinálneho krvácania pozorujú: hyperventilácia, hučanie v ušiach, nauzea, vomitus, poruchy zraku a sluchu, cefalgia, závraty a stavy zmätenosti.

Pri ťažkej intoxikácii (s plazmatickými koncentraciami vyše 400 $\mu\text{g/ml}$) sa môže vyskytnúť delírium, tremor, dyspnoe, potenie, exsikóza, hypertermia a kóma.

Pri akútnom a chronickom predávkovaní kyselinou acetylsalicylovou sa môže vyskytnúť nekardiogénny pľúcny edém (pozri časť 4.8).

Pri intoxikáciách s letálnym zakončením býva príčinou smrti spravidla respiračné zlyhanie.

Predávkovanie salicylátmi, najmä u mladších detí, môže spôsobiť ťažkú hypoglykémiu a potenciálne fatálnu otravu.

Liečba intoxikácie

Terapeutické opatrenia na zvládnutie intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou sú určované rozsahom, štádiom a klinickými príznakmi. Zodpovedajú zvyčajným opatreniam na obmedzenie resorpcie prijatej toxickej látky, na kontrolu a korigovanie vodného a elektrolytového hospodárenia, narušenej termoregulácie a dýchania.

Hlavné sú opatrenia vedúce k urýchlenej eliminácii toxickej látky a k normalizácii acidobázického a elektrolytového hospodárenia. Okrem infúzných roztokov s hydrogénuhličitanom sodným a chloridom draselným sa podávajú aj diuretiká. Reakcia moču má byť zásaditá, aby sa znížil stupeň ionizácie salicylátu, a tým sa zmenšila miera jeho reabsorpcie v tubuloch.

Dôrazne sa odporúča kontrolovanie krvných parametrov (pH, pCO_2 , koncentrácia hydrogénuhličitanových a draselných iónov a i.).

V ťažkých prípadoch je potrebná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, antiagreganciá trombocytov okrem heprínu
ATC kód: B01AC06

Kyselina acetylsalicylová ako zástupca salicylátov patrí do skupiny kyslých nesteroidových analgetík/antiflogistík. Ako ester kyseliny salicylovej má analgetické, antipyretické a antiflogistické účinky. Pri mechanizme účinku sa pozoruje inhibícia cyklooxygenázy, vedúca k útlmu biosyntézy prostanoïdov, prostaglandínu E_2 , prostacyklínu (prostaglandínu I_2) a tromboxánu A_2 . Kyselina acetylsalicylová má ireverzibilný inhibičný účinok na agregáciu trombocytov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súčasne. V jednej štúdií, keď sa jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu podala buď 8 hodín pred podaním kyseliny acetylsalicylovej na okamžité uvoľnenie (81 mg), alebo do 30 minút po jeho podávaní, došlo k zníženému účinku ASA na tvorbu tromboxánu alebo k agregácii trombocytov. Avšak limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu naznačujú, že žiadne jednoznačné závery nie je možné

urobiť pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a nie je pravdepodobný vznik klinicky relevantného účinku pri príležitostnom užití ibuprofenu (pozri časť 5.1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina acetylsalicylová sa pred vstrebaním, počas neho a po ňom konvertuje na svoj hlavný účinný metabolit, kyselinu salicylovú. Metabolity sa vylučujú prevažne renálne.

Okrem kyseliny salicylovej sú hlavnými metabolitmi kyseliny acetylsalicylovej konjugát kyseliny salicylovej s glycinom (kyselina salicylurová), éter- a esterglukuronid kyseliny salicylovej (salicylfenolglukuronid a salicylacylglukuronid) a oxidáciou kyseliny salicylovej vznikajúca kyselina gentisová a jej konjugát s glycinom (kyselina gentisurová).

Vstrebávanie kyseliny acetylsalicylovej po perorálnom podaní je, v závislosti od liekovej formy, rýchle a úplné. Pri istej časti perorálne podanej kyseliny acetylsalicylovej dochádza k hydrolytickému odštiepeniu acetylového zvyšku už počas prechodu sliznicou gastrointestinálneho traktu.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú po 10 až 20 minútach (kyselina acetylsalicylová), prípadne po 0,3 až 2 hodinách (celkový salicylát). Rektálne vstrebávanie je pomalšie a neúplné.

Eliminačná kinetika kyseliny salicylovej do značnej miery závisí od veľkosti dávky, pretože biotransformácia kyseliny salicylovej je kapacitne limitovaná (eliminačný polčas sa s narastajúcou dávkou môže predĺžiť z 2 hodín až na 30 hodín).

Eliminačný polčas kyseliny acetylsalicylovej predstavuje len niekoľko minút, eliminačný polčas kyseliny salicylovej po perorálnom užití 0,5 g kyseliny acetylsalicylovej sú 2 h, po užití 1 g kyseliny acetylsalicylovej sú 4 h, a po užití 5 g kyseliny acetylsalicylovej sa predlžuje na 20 h.

Väzba na plazmatické proteíny u človeka závisí od koncentrácie; boli zistené hodnoty od 49 % až do viac než 70 % (kyselina acetylsalicylová), prípadne od 66 % do 98 % (kyselina salicylová).

Po užití kyseliny acetylsalicylovej sa dá dokázať kyselina salicylová v mozgovomiechovom moku a v synoviálnej tekutine.

Kyselina salicylová prechádza placentou a prestupuje do materského mlieka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna intoxikácia s letálnym zakončením sa môže u dospelých ľudí prejaviť po jednorazovej dávke od 10 gramov, u detí od 3 gramov kyseliny acetylsalicylovej. Príčinou smrti býva spravidla respiračné zlyhanie.

Subchronická/chronická toxicita

Kyselina acetylsalicylová a jej metabolit kyselina salicylová pôsobia na základe svojho mechanizmu účinku a taktiež lokálne poškodzujú tkanivá a dráždia sliznice. Už pri terapeutickom dávkovaní sa môžu vyskytnúť vredy a krvácanie v gastrointestinálnom trakte. Pri chronickom užívaní tak môže dochádzať k anémii (z nedostatku železa).

Ak sa vyskytnú vredy v gastrointestinálnom trakte, vzniká (v dôsledku zníženej zrážavosti krvi kyselinou acetylsalicylovou) nebezpečenstvo krvácania. Okrem týchto nežiaducich účinkov sa v štúdiách na zvieratách po akútnej aj chronickej aplikácii vysokých dávok dokázalo poškodenie obličiek.

Mutagénny a tumorigénny potenciál

Kyselina acetylsalicylová sa podrobne skúmala *in vitro* aj *in vivo* so zameraním na mutagénne účinky. Celkovo sa nezistilo relevantné podozrenie na mutagénne pôsobenie.

V dlhodobých štúdiách kyseliny acetylsalicylovej na myšiach a potkanoch sa nezistili známky samostatného tumorigénneho potenciálu kyseliny acetylsalicylovej.

Reprodukčná toxicita

Pri niekoľkých zvieracích druhoch sa dokázali teratogénne účinky salicylátov. Boli opísané poruchy implantácie, embryo- a fetotoxické účinky a taktiež poruchy schopnosti učenia pri prenatálne exponovaných mláďatách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Predželatínovaný kukuričný škrob, prášková celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, glycín, mastenec.

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu:

- a) blister (priehľadná PVC/PVDC fólia, hliníková fólia s potlačou), papierová škatuľka
- b) „in-bulk“- blister, papierová škatuľka, etiketa

Veľkosť balenia:

- a) 20 tabliet (2x10 tbl, 1x20 tbl)
- 28 tabliet (2x14 tbl)
- 50 tabliet (5x10 tbl)
- 56 tabliet (4x14 tbl)
- 60 tabliet (3x20 tbl)
- 84 tabliet (6x14 tbl)
- b) 13,5 kg t.j. asi 5350 blistrov

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, a. s.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0001/93-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.februára1993

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30.novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025