

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Carlagirin
100 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta
Biela až takmer biela, okrúhla, šošovkovitá tableta s deliacou ryhou na jednej strane, priemer 7 mm.
Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Carlagirin je indikovaný dospelým na liečbu:

- nestabilnej angíny pectoris – ako súčasť štandardnej liečby
- akútneho infarktu myokardu – ako súčasť štandardnej liečby
- ako prevencia opakovaného infarktu
- po chirurgických alebo iných intervenčných výkonoch na artériách (napr. po aortokoronárnom premostení (aortocoronary venous bypass, ACVB), pri perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)
- prevencia prechodných ischemických atakov (transient ischemic attack, TIA) alebo mozgového infarktu po predchádzajúcich prejavoch

Upozornenie: Carlagirin nie je indikovaný na liečbu bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nestabilná angína pectoris

Denná dávka je 100 – 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Pre lepšiu znášanlivosť sa odporúča denná dávka 1 tableta Carlagirinu, čo zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Akútny infarkt myokardu

Denná dávka je 100 mg kyseliny acetylsalicylovej. Odporúčaná denná dávka je 1 tableta Carlagirinu, čo zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej. Pri liečbe akútneho infarktu myokardu sa má prvá tableta požiť.

Prevencia opakovaného infarktu

Odporúčaná denná dávka sú 3 tablety Carlagirinu, čo zodpovedá 300 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Po chirurgických alebo iných intervenčných výkonoch na artériách (napr. po ACVB, pri PTCA)
Denná dávka je 100 – 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Pre lepšiu znášanlivosť sa odporúča denná dávka 1 tableta Carlagirinu, čo zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej. Najvhodnejší čas na začatie liečby Carlagirinom po ACVB je 24 hodín po operácii.

Prevenia prechodných ischemických atakov alebo mozgových infarktov po predchádzajúcich prejavoch

Denná dávka je 100 – 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Pre lepšiu znášanlivosť sa odporúča denná dávka 1 tableta Carlagirinu, čo zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Starší pacienti

Kyselina acetylsalicylová sa má u starších pacientov používať s opatrnosťou kvôli väčšej náchylnosti na nežiaduce účinky. Ak nie je prítomná závažná renálna alebo hepatálna insuficiencia (pozri časti 4.3 a 4.4), odporúča sa zvyčajná dávka pre dospelých. Liečba sa má sledovať v pravidelných intervaloch.

Pediatrická populácia

Kyselina acetylsalicylová sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov okrem odporúčania lekára, ak prínos preváži riziko (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Kyselina acetylsalicylová sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene (kontraindikovaná, ak je porucha závažná, pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Tablety sa prehltávajú vcelku s dostatočným množstvom tekutiny. Užívajú sa po jedle.

Pri liečbe akútneho infarktu myokardu sa má prvá tableta požiť.

4.3 Kontraindikácie

Carlagirin sa nesmie používať v nasledovných prípadoch:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- precitlivosť na iné salicyláty
- astma v anamnéze, ktorá bola vyvolaná podávaním salicylátov alebo liekov s podobným účinkom, najmä po nesteroidových protizápalových liekoch
- gastrointestinálne vredy vrátane chronickej alebo rekurentnej vredovej choroby v anamnéze alebo gastrointestinálne krvácanie v anamnéze, alebo iné druhy krvácania, ako napr. cerebrovaskulárne hemorágie v anamnéze
- hemoragická diatéza, poruchy koagulácie, ako sú hemofília a trombocytopénia
- dna
- závažná porucha funkcie obličiek
- závažná porucha funkcie pečene
- závažné zlyhávanie srdca
- kombinácia s metotrexátom v dávkach 15 mg/týždeň alebo vyšších (pozri časť 4.5)
- dávky > 100 mg/deň počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kyselina acetylsalicylová sa má používať s osobitnou opatrnosťou v nasledovných prípadoch:

- precitlivosť na iné analgetiká, protizápalové lieky alebo antireumatiká alebo pri iných alergiách
- súbežná liečba antikoagulanciami (pozri časť 4.5)
- stredne ťažká porucha funkcie pečene
- u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s poruchou centrálnej cirkulácie (napr. ochorenie renálnych artérií, kongestívne zlyhávanie srdca, deplécia objemu, veľký chirurgický zákrok, sepsa alebo masívne krvácanie), pretože kyselina acetylsalicylová môže ďalej zvyšovať riziko poruchy funkcie obličiek a potenciálneho rozvoja akútneho zlyhania obličiek

- prvý a druhý trimester gravidity
- dojčenie

U pacientov, ktorí majú závažný nedostatok glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy môže kyselina acetylsalicylová vyvolať hemolýzu alebo hemolytickú anémiu. Faktory, ktoré môžu zvyšovať riziko hemolýzy sú napr. vysoké dávky, horúčka alebo akútne infekcie.

Ibuprofén môže interferovať s inhibičným účinkom kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Pacienti majú informovať lekára, že užívajú ibuprofén (pozri časť 4.5).

Kyselina acetylsalicylová môže vyvolať bronchospazmus a navodiť astmatické záchvaty alebo iné reakcie precitlivenosti. Rizikovými faktormi sú prítomnosť astmy, senná nádcha, nosové polypy alebo chronické respiračné ochorenie. Platí to aj pre pacientov, u ktorých sa objavila alergická reakcia (napr. kožné reakcie, svrbenie a žihľavka) po iných liečivách.

V dôsledku inhibičného účinku na agregáciu trombocytov, ktorý môže pretrvávajúť niekoľko dní po podaní, môže viesť kyselina acetylsalicylová k zvýšeniu krvácanosti počas a po chirurgických zákrokoch (vrátane malých chirurgických zákrokov, ako je extrakcia zuba).

Pri nízkom dávkovaní kyselina acetylsalicylová znižuje vylučovanie kyseliny močovej. Môže to vyvolať záchvat dny u pacientov s predispozíciou.

Pri podávaní deťom existuje možná súvislosť medzi kyselinou acetylsalicylovou a Reyovým syndrómom. Reyov syndróm je zriedkavé ochorenie, ktoré postihuje mozog a pečeň a môže byť fatálne. Z tohto dôvodu sa kyselina acetylsalicylová nesmie podávať deťom a dospievajúcim.

Pacienti majú hlásiť svojmu lekárovi akékoľvek nezvyčajné prejavy krvácania. Ak sa objaví gastrointestinálne krvácanie alebo tvorba vredov, liečba sa musí ukončiť.

Závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, boli hlásené zriedkavo v súvislosti s užívaním kyseliny acetylsalicylovej (pozri časť 4.8). Liečba Carlagirinom sa má ukončiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, mukózných lézií alebo iných príznakoch hypersenzitivity.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie

Metotrexát (používaný v dávke 15 mg/týždeň alebo vyššej)

Zvýšená hematologická toxicita metotrexátu (znížený renálny klírens metotrexátu spôsobený kyselinou acetylsalicylovou a vytesňovanie metotrexátu salicylátmi z väzby na plazmatické proteíny (pozri časť 4.3)).

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

Metotrexát (používaný v dávke nižšej ako 15 mg/týždeň)

Zvýšená hematologická toxicita metotrexátu (znížený renálny klírens metotrexátu spôsobený kyselinou acetylsalicylovou a vytesňovanie metotrexátu salicylátmi z väzby na plazmatické proteíny).

Antikoagulantia, trombolýtika/ iné inhibítory agregácie trombocytov

Zvýšené riziko krvácania.

Iné nesteroidové antiflogistiká so salicylátmi vo vysokých dávkach

V dôsledku synergického účinku je zvýšené riziko vzniku vredov a gastrointestinálneho krvácania.

Inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

V dôsledku pravdepodobného synergického účinku je zvýšené riziko krvácania v hornej časti gastrointestinálneho traktu.

Digoxín a lítium

Kyselina acetylsalicylová ovplyvňuje vylučovanie digoxínu a lítia obličkami, čím sa zvyšujú plazmatické koncentrácie. Na začiatku a na konci liečby kyselinou acetylsalicylovou sa odporúča sledovanie plazmatických koncentrácií digoxínu a lítia. Môže byť potrebná úprava dávky.

Antidiabetiká, napr. inzulín, deriváty sulfonylmočoviny

Zvýšený hypoglykemický účinok vyvolaný vysokými dávkami kyseliny acetylsalicylovej indukovaný hypoglykemickým účinkom kyseliny acetylsalicylovej a vytesňovaním derivátov sulfonylmočoviny z väzby na plazmatické proteíny.

Diuretiká a antihypertenzíva

NSAID môžu znižovať antihypertenzívny účinok diuretík (ako je furosemid, spironolaktón, kanreonát) a iných antihypertenzív. Je potrebné monitorovať krvný tlak.

Tak ako pri iných NSAID, súbežné používanie s ACE inhibítormi a diuretikami zvyšuje riziko akútneho renálneho zlyhania prostredníctvom zníženej glomerulárnej filtrácie v dôsledku zníženej syntézy renálnych prostaglandínov. Na začiatku liečby sa odporúča hydratovanie pacienta a sledovanie renálnej funkcie.

Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)

Môže viesť k závažnej acidóze a zvýšenej toxicite na centrálny nervový systém.

Systémové kortikosteroidy, okrem hydrokortizónu používaného ako substitučná liečba pri Addisonovej chorobe

Počas liečby kortikosteroidmi boli pozorované znížené koncentrácie salicylátov v krvi a okrem toho existuje riziko predávkovania salicylátmi kvôli zvýšeniu ich eliminácie pôsobením kortikosteroidov po ukončení liečby.

Kyselina valproová

Zvýšená toxicita kyseliny valproovej kvôli zníženiu väzby valproátu na sérový albumín.

Alkohol

Zvýšené riziko poškodenia gastrointestinálnej sliznice a predĺžený čas krvácania v dôsledku aditívnych účinkov kyseliny acetylsalicylovej a alkoholu.

Urikozuriká, ako sú benzbromarón, probenecid

Znížený urikozurický účinok (kompetícia s kyselinou močovou pri eliminácii v obličkových tubuloch).

Ibuprofén

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať antiagregačný účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej, ak sa podávajú súbežne. Dostupné údaje sú však obmedzené a neumožňujú preniesť údaje ex vivo do klinickej praxe, nemožno teda vyvodit' žiadne jednoznačné závery pre pravidelné užívanie ibuprofenu, ale pri príležitostnom používaní ibuprofenu sa nepredpokladá žiadny klinicky významný účinok (pozri časť 5.1).

Metamizol

Ak je metamizol používaný súbežne s kyselinou acetylsalicylovou, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Pacientom, ktorí užívajú nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej na kardioprotektívne účely, má byť táto kombinácia podávaná s opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov.

Gravidita

Nízke dávky (do a vrátane 100 mg/deň):

Klinické štúdie naznačujú, že dávky do 100 mg/deň na obmedzené použitie v pôrodníctve, ktoré vyžadujú osobitné sledovanie, sa javia ako bezpečné.

Dávky vyššie ako 100 mg/deň a až do 500 mg/deň:

S užívaním dávok nad 100 mg/deň do 500 mg/deň nie sú dostatočné klinické skúsenosti. Nižšie uvedené odporúčania týkajúce sa dávok 500 mg/deň a vyšších, platia preto aj pre toto dávkovacie rozmedzie.

Dávky 500 mg/deň a vyššie:

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže negatívne ovplyvniť graviditu a/alebo embryofetálny vývin. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov a malformácií po použití inhibítora syntézy prostaglandínov v skoršej fáze gravidity. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje so zvyšovaním dávky a dĺžkou liečby. Dostupné údaje nepodporujú žiadnu súvislosť medzi užívaním kyseliny acetylsalicylovej a zvýšeným rizikom potratov. Dostupné epidemiologické údaje o vplyve kyseliny acetylsalicylovej na vznik malformácií nie sú konzistentné, nemožno však vylúčiť zvýšené riziko gastroschízy. Prospektívna štúdia so 14 800 párami matka-dieťa, ktoré boli vystavené účinku kyseliny acetylsalicylovej v skoršej fáze gravidity (prvý až štvrtý mesiac), nepotvrdila žiadnu súvislosť so zvýšeným výskytom malformácií.

Štúdie na zvieratách potvrdili reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie kyseliny acetylsalicylovej spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Tento stav sa môže objaviť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilný po jej ukončení. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej nemajú podávať, ak to nie je nevyhnutné.

Ak lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť alebo v prvom a druhom trimestri gravidity, má sa použiť najnižšia dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia. Po expozícii kyseliny acetylsalicylovej počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na zistenie oligohydramniónu a zúženia *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba kyselinou salicylovou sa má ukončiť.

V treťom trimestri gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

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

matku a novorodenca na konci gravidity:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť dokonca po veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice, ktorá má za následok oneskorený alebo predĺžený pôrod;

Z týchto dôvodov je kyselina acetylsalicylová v dávkach vyšších ako 100 mg/deň kontraindikovaná v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.3). Dávky do 100 mg/deň vrátane môžu byť použité len za prísneho monitorovania pri pôrode.

Dojčenie

Salicyláty a ich metabolity v malých množstvách prestupujú do materského mlieka.

Keďže sa doposiaľ na dojčatách pri príležitostnom použití nepozorovali nežiaduce účinky, prerušenie dojčenia zvyčajne nie je nevyhnutné. Pri pravidelnom používaní alebo pri používaní vysokých dávok je však dojčenie potrebné včas prerušiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Carlagirin nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú zaradené na základe tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA pod hlavičkami s uvedením frekvencie podľa nasledovnej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	krvácanie do gastrointestinálneho traktu, krvácanie do mozgu (najmä u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou a/alebo so súbežnou liečbou antihemostatickými liečivami)
	neznáme	krvácanie počas operácie, hematóm, epistaxa, urogenitálne krvácanie, krvácanie z ďasien, akútna a chronická posthemoragická anémia/anémia z nedostatku železa (napr. v dôsledku skrytého mikrokrvácania), hemolýza a hemolytická anémia u pacientov so závažnými formami nedostatku glukóza-6-fosfát dehydrogenázy
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	hypersenzitívne reakcie vrátane príznakov, ako sú vyrážka, urtikária, edém, pruritus, rinitída, nazálna kongescia
	veľmi zriedkavé	anafylaktické reakcie vrátane šoku
Poruchy ucha a labyrintu	neznáme	vertigo, tinitus (môžu byť zapríčinené predávkovaním)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	dyspepsia, gastrointestinálna a abdominálna bolesť
	zriedkavé	gastrointestinálny zápal, peptický vred, krvácanie do žalúdka
	veľmi zriedkavé	vred spojený s krvácaním a perforáciou
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	prechodná porucha funkcie pečene so zvýšenými pečeňovými transaminázami
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi zriedkavé	bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	porucha funkcie obličiek, akútne renálne zlyhanie

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. Plazmatické koncentrácie salicylátov nad 300 mg/l znamenajú 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 salicylátov.

Keďže mladšie deti sa často dostavia k lekárovi až v neskorom štádiu intoxikácie, je u nich obvykle prítomná acidóza.

Dalej 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

Pri požití toxikkej 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 gastrickou lavážou. 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 NaHCO₃ počas 3 hodín) so súčasnou kontrolou pH moču.

Pri závažnej intoxikácii sa má uprednostniť hemodialýza.

Ďalšie príznaky sa liečia symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antikoagulanciá, antitrombotiká; antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC06

Kyselina acetylsalicylová inhibuje aktiváciu trombocytov: blokovaním ich cyklooxygenázy prostredníctvom acetylácie sa inhibuje syntéza tromboxánu A₂, čo je fyziologická aktivačná látka uvoľňovaná trombocytmi, ktorá zohráva úlohu pri komplikáciách ateromatóznych lézií.

Inhibícia TXA₂ syntézy je ireverzibilná, pretože trombocyty, ktoré nemajú jadro, nie sú schopné (z dôvodu neschopnosti syntézy proteínov) syntetizovať novú cyklooxygenázu, ktorá bola acetylovaná kyselinou acetylsalicylovou.

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 celú dobu životnosti trombocytu (7–10 dní). Inhibičný účinok sa nevyčerpá pri dlhodobej liečbe a enzymatická aktivita postupne opäť začína po obnove trombocytov 24 až 48 hodín po prerušení liečby.

Kyselina acetylsalicylová predlžuje krvácavosť v priemere o 50 až 100 %, možno však pozorovať individuálne rozdiely.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak 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. Avšak, obmedzenia týchto údajov a neistota extrapolácie údajov zo štúdií *ex vivo* do klinickej praxe však naznačujú, že nie je možné urobiť spoľahlivé závery ohľadom pravidelného užívania ibuprofenu a nepredpokladá sa, že pri občasnom užití ibuprofenu sa prejaví klinický významný účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa kyselina acetylsalicylová rýchlo a úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Kyselina acetylsalicylová sa premieňa na hlavný aktívny metabolit, kyselinu salicylovú, v priebehu absorpcie a po absorpcii. Maximálne plazmatické koncentrácie kyseliny acetylsalicylovej sa dosahujú po 10–20 minútach a kyseliny salicylovej po 0,3–2 hodinách.

Distribúcia

Kyselina acetylsalicylová aj kyselina salicylová sa významne viažu na plazmatické proteíny a rýchlo sa distribuuju do všetkých častí tela. Kyselina salicylová prechádza do materského mlieka a prestupuje placentou.

Biotransformácia

Kyselina acetylsalicylová sa rýchlo metabolizuje na kyselinu salicylovú. Ďalšie metabolity sú konjugáty kyseliny salicylovej s glycinom (kyselina salicylurová), éter-a esterglukuronid kyseliny salicylovej (salicylfenolglukuronid a salicylacylglukuronid) a oxidáciou kyseliny salicylovej vznikajúca kyselina gentizová a jej konjugáty s glycinom (kyselina gentizurová).

Eliminácia

Kyselina salicylová sa v prevažnej miere eliminuje metabolizáciou v pečeni.

Kinetika eliminácie kyseliny salicylovej je závislá od dávky, pretože jej metabolizmus je limitovaný kapacitou pečenných enzýmov. Eliminačný polčas sa pohybuje medzi 2–3 hodinami po nízkych dávkach, až do približne 15 hodín po vysokých dávkach. Kyselina salicylová a jej metabolity sa vylučujú predovšetkým obličkami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych štúdiách na zvieratách sa nepreukázalo, že salicyláty poškodzujú iné orgány ako obličky.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Mutagenita kyseliny acetylsalicylovej bola podrobne testovaná *in vitro* a *in vivo*. Výsledky nepreukázali žiadny dôkaz o mutagénnom účinku. Dlhodobé štúdie s kyselinou acetylsalicylovou na myšiach a potkanoch nepreukázali žiadny dôkaz samostatného karcinogénneho potenciálu kyseliny acetylsalicylovej.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na zvieratách a na určitom počte rôznych druhov zvierat sa prejavili teratogénne účinky salicylátov. Po prenatalnej expozícii sa popísali implantačné defekty, embryotoxické a fetotoxické účinky a u potomkov bola zhoršená schopnosť učiť sa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukuričný škrob
prášková celulóza

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný PVC/PVdC/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosti balenia: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0027/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. januára 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025