

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Anopyrin 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

Pomocné látky se známým účinkem: sodík.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bílé, mramorované, kulaté ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Nestabilní angina pectoris – jako doplněk standardní terapie.
- Akutní infarkt myokardu – jako součást standardní terapie.
- Prevence reinfarktu.
- Po arteriálních cévně chirurgických nebo intervenčních výkonech (např. po aortokoronárním bypassu, při perkutánní transluminální koronární angioplastice).
- Sekundární prevence tranzitorní ischemické ataky a mozkového infarktu.

Upozornění

Tento přípravek není určen k terapii bolestivých stavů.

Tento přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících do 18 let

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při nestabilní angině pectoris

Používají se denní dávky mezi 100 mg a 300 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA). Na základě lepší snášenlivosti se doporučuje denní dávka 100 mg ASA.

Při akutním infarktu myokardu

Používají se denní dávkování mezi 100 mg a 300 mg ASA. Na základě lepší snášenlivosti se doporučuje denní dávka 100 mg ASA.

K prevenci reinfarktu

Doporučuje se denní dávka 300 mg ASA.

Po arteriálních cévně chirurgických nebo intervenčních výkonech (např. po aortokoronárním bypassu, při perkutánní transluminální koronární angioplastice)

Používají se denní dávky mezi 100 mg a 300 mg ASA. Na základě lepší snášenlivosti se doporučuje denní dávka 100 mg ASA.

K sekundární prevenci tranzitorní ischemické ataky a mozkového infarktu

Používají se denní dávky mezi 100-300 mg ASA.

Způsob podání a délka terapie/profylaxe

Tento přípravek se má užívat, pokud možno po jídle – polyká se a zapíjí dostatečným množstvím tekutiny, nemá se užívat na lačný žaludek.

Při akutním infarktu myokardu se má první tableta před spolknutím rozkousat.

Nejpříznivějším okamžikem pro zahájení léčby po aortokoronárním bypassu je 24 hodin po operaci.

Přípravek Anopyrin je určen k dlouhodobému užívání.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Anopyrin se nesmí užívat:

- při hypersenzitivitě na kyselinu acetylsalicylovou, salicyláty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- při akutních žaludečních nebo duodenálních vředech,
- při hemoragické diatéze,
- u pacientů se stávající mastocytózou, u kterých užívání ASA může vést k závažným hypersenzitivním reakcím (včetně oběhového šoku s návaly horka, hypotenzí, tachykardií a zvracením),
- při předchozím výskytu astmatu, které bylo indukováno požitím salicylátů či látek s obdobným účinkem, zejména nesteroidními protizánětlivými léky;
- při závažné jaterní insuficienci,
- při závažné renální insuficienci ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$),
- s methotrexátem v dávkách $\geq 15 \text{ mg/týden}$ (viz bod 4.5),
- při dávkování $> 100 \text{ mg/den}$ během třetího trimestru těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvlášť pečlivý lékařský dozor je zapotřebí při:

- přecitlivělosti vůči jiným antiflogistikům/antirevmatikům nebo při existenci jiných alergií;
- souběžné terapii léčivými snižujícími srážení krve (např. kumarinovými deriváty, heparinem – s výjimkou nízkodávkované terapie heparinem),
- astma bronchiale,
- vředové chorobě nebo gastrointestinálním krvácením v anamnéze,
- lehké až středně těžké poruše funkce jater nebo ledvin,

- při současném užívání nikorandilu a NSAID včetně ASA a LAS existuje u pacientů zvýšené riziko závažných komplikací, jako např. gastrointestinální ulcerace, perforace nebo krvácení (viz bod 4.5).

U pacientů s nedostatkem glukosa-6-fosfát-dehydrogenázy musí být tento přípravek podáván pod přísným lékařským dohledem z důvodu rizika hemolýzy (viz bod 4.8).

Přípravek Anopyrin není určen pro děti a dospívající do 18 let. Přípravek Anopyrin se má u dětí a dospívajících použít jen tehdy, nejsou-li účinná jiná opatření. Kdyby v průběhu horečnatého onemocnění došlo k dlouhotrvajícímu zvracení, mohlo by to být známkou Reyeova syndromu, velmi vzácného, ale život ohrožujícího onemocnění, které bezpodmínečně vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Pacienti, kteří mají astma bronchiale, alergickou rinitidu, nosní polypy nebo chronické infekce dýchacích cest (obzvláště sdruženými s projevy typu alergické rinitidy) a pacienti s přecitlivělostí na analgetika, antiflogistika a antirevmatika jakéhokoli druhu jsou při užívání přípravku ohroženi astmatickými záchvaty. Totéž platí pro pacienty, kteří reagují alergicky, např. kožními reakcemi, svěděním nebo kopřivkou na jiné látky.

Kyselina acetylsalicylová v nízkých dávkách snižuje vylučování kyseliny močové. Proto mohou pacienti se sklonem ke snížené exkrece kyseliny močové zaznamenat dnavé záchvaty (viz bod 4.5).

Alkohol, pokud je užíván současně s ASA, může zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. U pacientů užívajících ASA se doporučuje požívat alkohol s opatrností (viz bod 4.5).

Pacient má být poučen, aby při užívání přípravku Anopyrin před operačními výkony informoval lékaře nebo zubního lékaře.

Přípravky s obsahem salicylátů se nemají podávat současně s levothyroxinem (viz bod 4.5).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při užívání přípravku Anopyrin se zesilují/zvyšují:

- rizika gastrointestinálního krvácení při současné terapii kortikoidy nebo při souběžné konzumaci alkoholu,
- účinky perorálních antidiabetik (derivátů sulfonylmočoviny),
- účinky methotrexátu. Kombinace methotrexátu a kyseliny acetylsalicylové zvyšuje hematologickou toxicitu methotrexátu snížením jeho renální clearance kyselinou acetylsalicylovou. Proto je současné podávání methotrexátu (v dávkách > 15 mg/týden) s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikováno (viz bod 4.3),
- plasmatické koncentrace digoxinu, barbiturátů nebo lithia,
- žádoucí i nežádoucí účinky nesteroidních analgetik/antiflogistik/antirevmatik,
- účinky sulfonamidů a kombinací obsahujících sulfonamidy, jako je např. kotrimoxazol (kombinace sulfamethoxazolu a trimethoprimu),
- účinky trijodthyroninu (liothyroninu),
- účinky kyseliny valproové. Při současném užívání salicylátů a kyseliny valproové může dojít ke snížení vazby kyseliny valproové na proteiny a k inhibici jejího metabolismu, což má za následek zvýšení sérových hladin celkové i volné kyseliny valproové.

Při současném podávání přípravek Anopyrin zeslabuje účinky:

- antagonistů aldosteronu (spironolaktonu a kanrenoátu),
- kličkových diuretik (např. furosemidu),
- antihypertenziv,
- urikosurik (např. probenecidu, sulfinpyrazonu).

Metamizol

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

Léčivé přípravky spojené s rizikem krvácení (např. pentoxifylin, diltiazem)

U těchto přípravků existuje zvýšené riziko krvácení z důvodu potenciálního aditivního účinku. Při současném užívání kyseliny salicylové s léčivými přípravky spojenými s rizikem krvácení je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Antikoagulancia

Přípravek zvyšuje riziko krvácení u pacientů užívajících antikoagulancia tím, že zvyšuje podíl volného léčiva jeho vytěsněním z vazby na proteiny.

Antiagregační látky (např. klopidogrel a dipyridamol)

Synergický účinek ASA a antiagregancií zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení.

Levothyroxin

Salicyláty (obzvláště při dávkách vyšších než 2,0 g/den) mohou inhibovat vazbu hormonů štítné žlázy na proteinové nosiče, tím vést k počátečnímu přechodnému vzestupu hladiny volných hormonů štítné žlázy následovanému celkovým poklesem hladin hormonů štítné žlázy. Hladiny hormonů štítné žlázy by se měly sledovat (viz bod. 4.4).

Varicelová vakcína

U pacientů očkovaných vakcínou proti varicelle se nedoporučuje užívat salicyláty po dobu 6 týdnů po podání vakcíny. Při užití salicylátů během varicelové infekce se vyskytly případy Reyeova syndromu.

Alkohol

Alkohol, pokud je užíván současně s ASA, může zvýšit riziko poškození gastrointestinálního traktu. U pacientů užívajících ASA se doporučuje požívat alkohol s opatrností (viz bod 4.4).

Acetazolamid

Při současném užívání salicylátů s acetazolamidem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, jelikož je zvýšené riziko vzniku metabolické acidózy.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček, pokud jsou tyto látky podávány současně. Avšak limitace těchto údajů a nejistoty týkající se extrapolace údajů získaných *ex vivo* na klinickou situaci naznačují, že není možné udělat jasné závěry pro pravidelné užívání ibuprofenu a není pravděpodobný vznik klinicky relevantního efektu při občasném (příležitostném) užití ibuprofenu (viz bod 5.1).

Nikorandil

U pacientů užívajících současně nikorandil a NSAID včetně ASA a LAS existuje zvýšené riziko závažných komplikací, jako např. gastrointestinální ulcerace, perforace nebo krvácení (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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:

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschizy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání Anopyrinu 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 konstriktury 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 Anopyrin 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. Při podávání kyseliny acetylsalicylové po dobu několika dní od 20. gestačního týdne je třeba zvážit prenatální monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstriktury ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstriktury ductus arteriosus má být léčba kyselinou acetylsalicylovou ukončena.

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

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstriktura ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše).

vystavit matku a novorozence na konci těhotenství:

- možné 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 kontraindikováno (viz bod 4.3). Dávky do 100 mg/den včetně mohou být použity pouze za přísného porodnického sledování.

Kojení

ASA a její metabolity v malých množstvích přecházejí do mateřského mléka. Protože dosud nebyly hlášeny škodlivé účinky na kojence, při denní dávce do 150 mg zpravidla není nutné přerušit kojení. Užívá-li žena vyšší denní dávky (více než 150 mg), má přestat kojit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné kontrolované studie týkající se možného vlivu kyseliny acetylsalicylové na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek v doporučených dávkách nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Anemie*
	Není známo	Hemolytická anemie u pacientů s deficitem glukosa-6-fosfát dehydrogenázy (viz bod 4.4),
Poruchy nervového systému	Není známo	Závrat ^{***} Intrakraniální krvácení
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Nekardiogenní plicní edém v souvislosti s chronickým užíváním a hypersenzitivní reakcí na kyselinu acetylsalicylovou
Poruchy ucha a labyrintu	Není známo	Tinitus ^{**}
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální obtíže - např. bolest žaludku, nauzea, vomitus, průjem; Mikrohemoragie
	Méně časté	Žaludeční krvácení, žaludeční vřed
	Není známo	Esofageální ulcerace, perforace, esofagitida, erozivní duodenitida, erozivní gastritida, kolitida, vřed tlustého střeva, vřed tenkého střeva, intestinální perforace
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce ledvin
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hypoglykemie

Poruchy imunitního systému	Méně časté	Reakce přecitlivělosti - např. kožní reakce
	Vzácné	Reakce přecitlivělosti - např. záchvaty dušnosti (především u astmatiků); bronchospasmus, anafylaktoidní reakce, zvláště těžké kožní reakce až <i>erythema multiforme</i>
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce jater
	Není známo	Zvýšení hodnot jaterních enzymů, poškození jater, zejména hepatocelulární
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Fixní lékový exantém

*Ve vzácných případech po dlouhodobějším užívání tablet obsahujících kyselinu acetylsalicylovou se může vyskytnout anémie v důsledku okultních ztrát krve z gastrointestinálního traktu.

**Závratě a tinitus mohou být, obzvláště u dětí a u seniorů, známkami závažné intoxikace (viz bod 4.9).

***Tyto nežádoucí účinky mohou anebo nemusí být spojeny s výskytem krvácení, které se může vyskytnout u pacientů nezávisle na dávce ASA, výskytu varovných symptomů, nebo předchozích zkušeností se závažnými gastrointestinálními potížemi.

ASA v nízkém dávkování omezuje vylučování kyseliny močové. U predisponovaných pacientů to podle okolností může vyvolat dnavý záchvat.

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

Existují rozdíly mezi chronickým předávkováním a akutní intoxikací.

Chronické předávkování kyselinou acetylsalicylovou („salicylismus“) se projevuje převážně centrálně nervovými poruchami (zmatenost, ospalost, závrať) nebo nauzeou a zvracením.

Hlavním rysem akutní intoxikace kyselinou acetylsalicylovou je těžká porucha acidobazické rovnováhy. Již v oblasti terapeutických dávek dochází v důsledku zrychleného a prohloubeného dýchání k respirační alkalóze, kterou organismus kompenzuje zvýšeným vylučováním hydrogenuhličitanových iontů ledvinami, čímž zůstává zachována normální hodnota pH krve. Při toxických dávkách již tento kompenzační mechanismus nestačí a dochází k poklesu pH krve a k poklesu koncentrace hydrogenuhličitanových iontů v krvi. Hodnota pCO₂ v plasmě může být dočasně normální. Vzniká obraz zdánlivé metabolické acidózy, ve skutečnosti však jde o kombinaci respirační a metabolické acidózy z těchto příčin:

- útlum dýchání navozený toxickými dávkami, nahromadění kyselin (sírové, fosforečné, salicylové, mléčné, octové) v důsledku jejich zvýšené tvorby (následkem poruchy metabolismu sacharidů) a omezeného vylučování ledvinami.

K tomu přistupuje porucha elektrolytového hospodářství. Dochází k velkým ztrátám draselných iontů.

Příznaky akutní intoxikace

Při akutních intoxikacích lehčího stupně (s plasmatickými koncentracemi 200-400 µg/ml) bývají kromě poruch acidobazické rovnováhy a elektrolytového hospodářství (např. ztráty draselných iontů), hypoglykemie, exantému a gastrointestinálního krvácení pozorovány: hyperventilace, tinitus, nauzea, vomitus, poruchy zraku a sluchu, cefalgie, závratě a stavy zmatenosti.

Při těžkých intoxikacích (s plasmatickými koncentracemi přes 400 µg/ml) se mohou vyskytnout delirium, tremor, dyspnoe, pocení, exsikóza, hypertermie a kóma.

Při intoxikacích s letálním zakončením bývá příčinou úmrtí zpravidla respirační selhání.

Při akutním a chronickém předávkování kyselinou acetylsalicylovou se může vyskytnout nekardiogenní plicní edém (viz bod 4.8). Předávkování salicyláty může zejména u malých dětí způsobit závažnou hypoglykémii a potenciálně smrtelnou otravu.

Terapie intoxikace

Terapeutická opatření ke zvládnutí intoxikace kyselinou acetylsalicylovou se řídí podle rozsahu, stadia a klinických příznaků. Odpovídají obvyklým opatřením k omezení resorpce integrované toxické látky, kontrole a korigování vodního a elektrolytového hospodářství, narušené termoregulace a dýchání.

Hlavní jsou opatření sloužící k urychlení eliminace toxické látky a k normalizaci acidobazického a elektrolytového hospodářství. Kromě infuzních roztoků s hydrogenuhličitanem sodným a chloridem draselným se podávají též diuretika. Reakce moči má být zásaditá, aby se snížil stupeň ionizace salicylátu a tím zmenšila míra jeho reabsorpce v tubulech.

Důrazně se doporučuje kontrolování krevních parametrů (pH, pCO₂, koncentrace hydrogenuhličitanových a draselných iontů aj.).

V těžkých případech může být nezbytná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika ze skupiny inhibitorů agregace trombocytů kromě heparinu

ATC kód: B01AC06

ASA jako zástupce salicylátů patří do skupiny kyselých nesteroidních analgetik/antiflogistik.

ASA jakožto ester kyseliny salicylové má analgetické, antipyretické a antiflogistické účinky. Jako mechanismus účinku se popisuje inhibice cyklooxygenázy, vedoucí k útlumu biosyntézy prostanooidů prostaglandinu E₂, prostacyklinu (prostaglandinu I₂) a tromboxanu A₂.

ASA má ireverzibilní inhibiční účinek na agregaci trombocytů.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů, jestliže jsou tyto látky podávány současně. V jedné studii, kdy byla jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu požitá během 8 hodin před nebo 30 minut po podání kyseliny acetylsalicylové s normálním uvolňováním (81 mg) se objevil snížený efekt kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci krevních destiček. Nicméně, omezení těchto údajů a nejistot týkajících se extrapolace *ex vivo* údajů na klinické poměry

naznačují, že nelze udělat jasné závěry pro pravidelné užívání ibuprofenu a není pravděpodobný vznik klinicky relevantního efektu při občasném (příležitostném) užití ibuprofenu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

ASA je před vstřebáním, během vstřebávání a po vstřebání konvertována na svůj hlavní aktivní metabolit kyselinu salicylovou. Metabolity kyseliny acetylsalicylové jsou vylučovány převážně renálně.

Kromě kyseliny salicylové jsou hlavními metabolity ASA konjugát kyseliny salicylové s glycinem (kyselina salicylurová), ether- a ester-glukuronid kyseliny salicylové (salicylphenolglukuronid a salicylacetylglukuronid) a také oxidací kyseliny salicylové vznikající kyselina gentisová a její konjugát s glycinem (kyselina gentisurová).

Vstřebávání kyseliny acetylsalicylové po perorálním podání je, v závislosti na lékové formě, rychlé a úplné. U části perorálně podané ASA dochází k hydrolytickému odštěpení acetylového zbytku již během průchodu sliznicí gastrointestinálního traktu.

Maximálních plasmatických koncentrací bývá dosaženo po 10 až 20 minutách (kyselina acetylsalicylová), popř. po 0,3 až 2 hodinách (celkový salicylát). Rektální vstřebávání je pomalejší a neúplné.

Eliminační kinetika kyseliny salicylové je do značné míry závislá na velikosti dávky, protože biotransformace kyseliny salicylové je kapacitně limitovaná (eliminační poločas se se stoupající dávkou může z 2 hodin prodloužit až na 30 hodin).

Eliminační poločas kyseliny acetylsalicylové činí jen několik minut, eliminační poločas kyseliny salicylové po perorálním užití 0,5 g ASA činí 2 hodiny, po užití 1 g ASA činí 4 hodiny, a po užití 5 g ASA se prodlužuje na 20 hodin.

Vazba na plasmatické proteiny je u člověka závislá na koncentraci; byly nalezeny hodnoty od 49 % až do více než 70 % (kyselina acetylsalicylová), popř. od 66 % do 98 % (kyselina salicylová). Po užití kyseliny acetylsalicylové lze prokázat kyselinu salicylovou v mozkomíšním moku a v synoviální tekutině.

Kyselina salicylová prochází placentou a přestupuje do mateřského mléka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní intoxikace s letálním zakončením se může u dospělých lidí vyskytnout po jednorázové dávce od 10 gramů, u dětí od 3 gramů kyseliny acetylsalicylové. Příčinou úmrtí bývá zpravidla respirační selhání.

Subchronická/chronická toxicita

Kyselina acetylsalicylová a její metabolit kyselina salicylová působí na základě svého mechanismu účinku a také lokálně poškozují tkáně a dráždí sliznice. Již při terapeutickém dávkování se mohou vyskytnout vředy a krvácení v gastrointestinálním traktu. Při chronickém užívání tím může docházet k anemii (z nedostatku železa).

Vyskytnou-li se vředy v gastrointestinálním traktu, existuje v důsledku snížené srážlivosti krve nebezpečí krvácení. Kromě těchto nežádoucích účinků byla ve studiích na zvířatech po akutní i chronické aplikaci vysokých dávek prokázána poškození ledvin.

Mutagenní a tumorigenní potenciál

ASA byla podrobně zkoumána *in vitro* i *in vivo* se zaměřením na mutagenní účinky. Celkově nebyla shledána relevantní podezření na mutagenní působení.

Dlouhodobé studie kyseliny acetylsalicylové u myši a u potkanů nezjistily známky samostatného tumorigenního potenciálu kyseliny acetylsalicylové.

Reprodukční toxicita

U několika zvířecích druhů byly prokázány teratogenní účinky salicylátů. Byly popsány poruchy implantace, embryo- a fetotoxické účinky a také poruchy schopnosti učení u prenatálně exponovaných mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob, celulosový prášek, sodná sůl kroskarmelosy, glycin, mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al průhledný blistr, krabička.

Velikosti balení:

20 tablet (2x 10 tbl., 1x 20 tbl.)

30 tablet

50 tablet (5x 10 tbl.)

56 tablet

60 tablet (6x 10 tbl., 3x 20 tbl.)

100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Reg. č.: 16/882/94-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 8. 1994

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 9. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2025