

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACETYLSALICYLIQUE PANPHARMA 500MG, prášek pro injekční roztok
ACETYLSALICYLIQUE PANPHARMA 1000MG, prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ACETYLSALICYLIQUE PANPHARMA 500MG, prášek pro injekční roztok

Kyselina acetylsalicylová	500 mg
Odpovídá lysin-acetylsalicylátu	900 mg

v jedné injekční lahvičce

ACETYLSALICYLIQUE PANPHARMA 1000MG, prášek pro injekční roztok

Kyselina acetylsalicylová	1000 mg
Odpovídá lysin-acetylsalicylátu	1800 mg

v jedné injekční lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Krátkodobá léčba intenzivní bolesti.
- Léčba zánětlivého revmatismu.
- Symptomatická léčba horečky, když není možné perorální podání.

4.2 Dávkování a způsob podání

POUŽITÍ POUZE U DOSPĚLÝCH

Způsob podání

Podává se injekčně.

Obsah lahvičky se rozpustí v 5 ml vody pro injekci těsně před použitím. Tento léčivý přípravek může být podáván jako hluboká intramuskulární injekce, přímá intravenózní injekce nebo intravenózní infuze. Přípravek může být podán společně s roztokem chloridu sodného, glukosy nebo sorbitolu. Nesmí se

míchat v jedné stříkačce s jinými parenterálně podávanými přípravky. Systematický příjem zabrání oscilační bolesti. Časový odstup mezi podáním těchto přípravků by měl být alespoň 4 hodiny.

Dávkování

Dávkování 900 mg DL-Lysin-acetylsalicylátu odpovídá 500 mg kyseliny acetylsalicylové. Existují lahvičky se dvěma různými silami injekční kyseliny acetylsalicylové: 500 mg a 1 g.

Silná bolest a horečka:

- Dospělí: maximální denní dávka kyseliny acetylsalicylové je 3000 mg.
Pouze pro informaci: 500 nebo 1000 mg kyseliny acetylsalicylové při jednom podání, nepřesahující 3000 mg za den.
- Starší osoby: maximální denní dávka kyseliny acetylsalicylové je 2000 mg.
Pouze pro informaci: 500 nebo 1000 mg kyseliny acetylsalicylové při jednom podání, nepřesahující 2000 mg za den.

Revmatické poruchy:

- Dospělí: maximálně 3000 až 6000 mg kyseliny acetylsalicylové denně, rozdělených do 3 nebo 4 dávek s odstupem nejméně 4 hodin.
- Starší osoby: Dávkování by mělo být sníženo.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiná nesteroidní antiflogistika (NSAID) (tzv. zkřížená reaktivita),
- od 6. měsíce těhotenství (po 24 týdnech amenorey) (viz bod 4.6),
- astma nebo astma v anamnéze indukované podáváním salicylátů nebo přípravků s podobným účinkem, zejména nesteroidních antiflogistik,
- aktivní gastroduodenální vřed nebo anamnéza žaludečního krvácení nebo perforace po léčbě kyselinou acetylsalicylovou nebo jinými NSAID,
- jakékoli vrozené nebo získané poruchy hemokoagulace,
- riziko krvácení,
- závažná jaterní nedostatečnost,
- závažná nedostatečnost ledvin,
- závažná nekontrolovaná srdeční nedostatečnost,
- současné užívání methotrexátu v dávce vyšší než 20 mg/týdně (viz bod 4.5) a kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivých (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g na den) nebo analgetických nebo antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo < 3 g na den),
- současné užívání perorálních antikoagulancií a kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivých (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g na den) nebo analgetických nebo antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo < 3 g na den) u pacientů s anamnézou gastroduodenálních vředů (viz bod 4.5),
- podání pacientům s preexistující mastocytózou, u nichž může užívání kyseliny acetylsalicylové vyvolat závažné hypersenzitivní reakce (včetně oběhového šoku se zrudnutím, hypotenzí, tachykardií a zvracením).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek obsahuje kyselinu acetylsalicylovou. Kyselina acetylsalicylová je obsažena také v jiných léčivých přípravcích. Neužívejte tyto léčivé přípravky v kombinaci, abyste nepřekročili doporučenou denní dávku.

V kombinaci s jinými léčivými přípravky je třeba zabránit riziku předávkování a zkontrolovat, že ve složení léčivého přípravku není uvedena kyselina acetylsalicylová.

U pacientů, kteří současně užívají nikorandil a NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové, je zvýšené riziko závažných komplikací, jako např. gastrointestinální ulcerací, perforací a krvácení. V případě současného užívání kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID spolu s nikorandilem je tedy zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.5).

V případě dlouhodobého podávání analgetik ve vysokých dávkách se začínající bolesti hlavy nesmí léčit vyššími dávkami.

Pravidelné užívání analgetik, zejména kombinací analgetik, může vést k přetrvávajícím renálním lézím s rizikem renální insuficience.

U dětí a dospívajících s příznaky virové infekce (zejména planých neštovic a chřipkových příznaků), kteří užívali acetylsalicylovou kyselinu, byl pozorován Reyův syndrom, což je velmi vzácné život ohrožující onemocnění. Proto smí být kyselina acetylsalicylová za těchto okolností podávána dětem a dospívajícím pouze na doporučení lékaře, v případě, že jiná léčba nebyla účinná.

Vyskytne-li se přetrvávající zvracení, poruchy vědomí nebo abnormální chování, musí být léčba kyselinou acetylsalicylovou ukončena.

Při některých závažných formách deficitu G6PD mohou vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové zapříčinit hemolýzu. U deficitu G6PD musí být kyselina acetylsalicylová užívána pod dozorem lékaře.

U dětí mladších než 1 měsíc je podávání kyseliny acetylsalicylové možné pouze ve specifických situacích a na lékařský předpis.

K monitorování léčby je třeba přistoupit v následujících případech:

- u pacientů s žaludečním nebo duodenálním vředem, gastrointestinálním krvácením nebo gastritidou v anamnéze,
- u pacientů s mírnou až středně závažnou ledvinovou nebo jaterní nedostatečností (kyselina acetylsalicylová je kontraindikována při těžké renální nebo jaterní insuficienci, viz bod 4.3),
- u pacientů s astmatem: výskyt astmatického záchvatu může u některých pacientů souviset s alergií na nesteroidní antiflogistika nebo na kyselinu acetylsalicylovou; v tomto případě je tento léčivý přípravek kontraindikován,
- u pacientek s metroragií nebo menoragií (riziko zesílení intenzity a prodloužení trvání menstruačního krvácení).

Gastrointestinální krvácení nebo vředy/perforace se mohou vyskytnout kdykoli během léčby, aniž by byly u pacienta nutné jakékoli předchozí příznaky nebo anamnéza. Relativní riziko se zvyšuje u starších pacientů, u pacientů s nízkou tělesnou hmotností, u pacientů s anamnézou žaludečního vředu, zejména v případě komplikací jako je krvácení a perforace, a u pacientů užívajících antikoagulantia nebo inhibitory srážení krevních destiček (viz bod 4.5). V případě gastrointestinálního krvácení musí být léčba okamžitě ukončena.

Kvůli inhibičnímu účinku kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček, který nastává již při velmi nízkých dávkách a přetrvává několik dní, je nutné pacienty upozornit na riziko krvácení v případě chirurgického zákroku, dokonce i nevelkého rozsahu (např. extrakce zubu). Nutnost přerušení léčby před operací musí být stanoveno případ od případu.

Kyselina acetylsalicylová mění plazmatické koncentrace kyseliny močové (v analgetických dávkách kyselina acetylsalicylová zvyšuje plazmatické koncentrace kyseliny močové inhibicí vylučování kyseliny močové, v dávkách používaných v revmatologii má kyselina acetylsalicylová urikosurický účinek).

Ve vysokých dávkách užívaných v revmatologii (protizánětlivé dávky) by u pacientů měly být monitorovány možné příznaky předávkování. V případě bzučení v uších, poruchy sluchu nebo závratí je třeba přehodnotit varianty léčby.

Je třeba se vyhnout současnému podávání levothyroxinu a salicylátů. Salicyláty mohou inhibovat vazbu thyreoidálních hormonů na transportní proteiny a tím způsobovat dočasné počáteční zvýšení volných thyreoidálních hormonů s následným celkovým snížením hladiny thyreoidálních hormonů jako celku. Pokud se tedy levothyroxin a salicyláty užívají současně, je třeba monitorovat hladiny hormonů štítné žlázy (viz bod 4.5).

U dětí se doporučuje monitorovat salicylismus, především na počátku léčby.

Přípravek se nedoporučuje užívat během kojení (viz bod 4.6).

Existují důkazy, že léčivé přípravky inhibující cyklooxygenázu účastníci se syntézu prostaglandinů, mohou ovlivnit ovulaci a zapříčinit tak poruchu fertility u žen. Tento účinek je reverzibilní po ukončení léčby.

Současné podávání kyseliny acetylsalicylové se nedoporučuje (viz bod 4.5) s:

- acetazolamidem,
- perorálními antikoagulancii v analgetických nebo antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo < 3 g za den) kyseliny acetylsalicylové a u pacientů bez anamnézy gastroduodenálních vředů (viz bod 4.5),
- nesteroidními protizánětlivými léčivy pro protizánětlivé dávky (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g za den), analgetika nebo antipyretika (≥ 500 mg na dávku a/nebo < 3 g za den), kyseliny acetylsalicylové,
- klopido-grelem (nad rámec schválených indikací pro tuto kombinaci u pacientů s akutním koronárním syndromem),
- glukokortikoidy (kromě substituční terapie hydrokortisonem) v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g na den) kyseliny acetylsalicylové (viz bod 4.5),
- nikorandilem,
- hepariny (v léčebných dávkách a/nebo u starších pacientů a pro protizánětlivé dávky (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g denně) nebo analgetické nebo antipyretické dávky (≥ 500 mg na dávku a/nebo < 3 g za den) kyseliny acetylsalicylové,
- tikagrelor nad rámec schválených indikací pro tuto kombinaci u pacientů s akutním koronárním syndromem,
- pemetrexedem u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu mezi 45 ml/min a 80 ml/min),
- tiklopidinem,
- probenecidem,
- anagrelidem,
- levothyroxinem.

Injekční lahvičky s práškem pro přípravu injekčního roztoku s kyselinou acetylsalicylovou jsou pouze pro dospělé.

Alkohol může zvýšit riziko poškození zažívacího traktu a prodloužit dobu krvácivosti, pokud se konzumuje současně s kyselinou acetylsalicylovou. Proto se doporučuje opatrnost, pokud k současnému podání dojde během 36 hodin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Riziko spojené s inhibičním účinkem na agregaci destiček

U několika léčivých látek byla z hlediska jejich inhibičního účinku na agregaci destiček prokázána léková interakce: abciximab, kangrelor, cilostazol, klopido-grel, epoprostenol, eptifibatid, iloprost a iloprost trometamol, rekombinantní aktivovaný protein C, lidský protein C, tirofiban, tiklopidin a prasugrel.

Užívání více inhibitorů agregace destiček zvyšuje riziko krvácení, stejně jako jejich kombinace s jakýmkoliv jinými léky zvyšujícími riziko krvácení prostřednictvím aditivního účinku (heparinem nebo podobnými molekulami, perorálními antikoagulancii nebo dalšími trombolitiky atd.). Tato skutečnost musí být uvážena při pravidelné klinické kontrole.

Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3):

- **Perorální antikoagulancia**

S kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g na den), nebo v analgetických či v antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den) a u pacientů s gastroduodenálními vředy v anamnéze. Zvýšené riziko krvácení, zejména v případě anamnézy gastroduodenálních vředů.

- **Methotrexát v dávkách vyšších než 20 mg týdně**

S kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g na den), nebo v analgetických či v antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den): zvýšení toxicity methotrexátu, zejména hematologické (snížení renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou).

Nedoporučené kombinace (viz bod 4.4):

- **Acetazolamid:**

Zvýšené nežádoucí účinky, včetně metabolické acidózy při užívání vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové a acetazolamidu, protože acetazolamid snižuje eliminaci kyseliny acetylsalicylové. Zvýšené riziko toxicity kyseliny acetylsalicylové (zvracení, tachykardie, hyperpnoe, duševní zmatenost) nebo toxicity acetazolamidu (únava, letargie, somnolence, zmatenost, hyperchloremická metabolická acidóza)

- **Anagrelid**

Zvýšený výskyt hemoragických příhod.

- **Perorální antikoagulancia**

s kyselinou acetylsalicylovou v analgetických či antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den) u pacientů bez anamnézy gastroduodenálních vředů: zvýšené riziko hemoragie. Je třeba sledovat koagulační parametry, zejména během krvácení.

- **Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky**

s kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g na den), nebo analgetických či antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den):
Zvýšené riziko vředů a gastrointestinálního krvácení.

- **Klopidogrel** (kromě indikací schválených pro tuto kombinaci u pacientů s akutním koronárním syndromem): zvýšené riziko krvácení kvůli inhibici agregace krevních destiček.

- **Defibrotid**

Zvýšené riziko krvácení.

- **Glukokortikoidy** (s výjimkou hydrokortisonu)

s kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g denně):
zvýšené riziko krvácení.

- **Nízkomolekulární a nefrakcionované hepariny** (v léčebných dávkách nebo u starších pacientů)

s kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g na den), nebo analgetických či antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den):

zvýšené riziko krvácení (inhibice funkce trombocytů) a podráždění gastroduodenální sliznice kyselinou acetylsalicylovou. Měly by být použity jiné protizánětlivé léčivé přípravky nebo jiná analgetika či antipyretika.

- **Nicorandil**

Zvýšené riziko vředů a gastrointestinálního krvácení

- **Levothyroxin**

Salicyláty, zejména v dávkách vyšších než 2,0 g/den, mohou inhibovat vazbu thyreoidálních hormonů na nosné proteiny, což může vést k počátečnímu přechodnému zvýšení volných thyreoidálních hormonů, které je následováno celkovým snížením hladin thyreoidálních hormonů. Hladiny thyreoidálních hormonů je tedy nutné sledovat (viz bod 4.4).

- **Pemetrexed, v případě mírné až středně těžké poruchy funkce ledvin:** zvýšené riziko toxicity pemetrexedu (snížená renální clearance pemetrexedu kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách).

- **Probenecid**

Snížení urikosurického účinku v důsledku kompetice s eliminací kyseliny močové v renálních tubulech.

- **Tikagrelor nad rámec schválených indikací pro tuto kombinaci u pacientů s akutním koronárním syndromem**

Zvýšené riziko krvácení v důsledku inhibici agregace krevních destiček

- **Tiklopidin:** zvýšené riziko krvácení v důsledku inhibice agregace trombocytů.

Je-li současné podání nevyhnutelné, je doporučeno pacienta pečlivě klinicky monitorovat.

Kombinace vyžadující opatrnost:

- **Kyselina valproová**

Snížení schopnosti vazby kyseliny valproové na proteiny a inhibice metabolismu kyseliny valproové, vedoucí ke zvýšení hladiny celkové a volné kyseliny valproové v séru. Hladiny valproátu je třeba pečlivě sledovat.

- **Antagonisté receptoru pro angiotenzin II**

S kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g denně), nebo v analgetických či v antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den): u dehydratovaných pacientů riziko akutního renálního selhání způsobené snížením glomerulární filtrace v závislosti na snížení syntézy renálních prostaglandinů. Rovněž se snižuje antihypertenzní účinek. Pacientovi je třeba podávat větší množství tekutin. Na začátku léčby je nutné sledovat ledvinné funkce.

- **Klopidogrel (ve schválených indikacích pro tuto kombinaci u pacientů s akutním koronárním syndromem)**

Zvýšené riziko krvácení v důsledku inhibici agregace krevních destiček. Doporučuje se klinické monitorování.

- **Kobimetinib**

Zvýšené riziko krvácení.

Doporučuje se klinické monitorování.

- **Diuretika**
S kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g denně), nebo v analgetických či v antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den): u dehydratovaných pacientů riziko akutního renálního selhání způsobené snížením glomerulární filtrace v závislosti na snížení syntézy renálních prostaglandinů. Rovněž se snižuje antihypertenzní účinek. Pacientovi je třeba podávat větší množství tekutin. Na začátku léčby je nutné sledovat ledvinné funkce.
- **Ibrutinib**
Zvýšené riziko krvácení.
Doporučuje se klinické monitorování.
- **Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE)**
S kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g denně), nebo v analgetických či v antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den): u dehydratovaných pacientů riziko akutního renálního selhání způsobené snížením glomerulární filtrace v závislosti na snížení syntézy renálních prostaglandinů. Rovněž se snižuje antihypertenzní účinek. Pacientovi je třeba podávat větší množství tekutin. Na začátku léčby je nutné sledovat ledvinné funkce.
- **Methotrexát v dávkách ≤ 20 mg týdně**
S kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g denně), nebo v analgetických či v antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den): zvýšení toxicity methotrexátu, zejména hematologické toxicity (snížení renální clearance vlivem kyseliny acetylsalicylové).
Krevní obraz by měl být během prvních týdnů podávání této kombinace sledován každý týden. Pacienti s poruchou funkce ledvin (vč. mírného stupně poruchy funkce ledvin) a starší pacienti by měli být sledováni častěji.
- **Tenofovir (tenofovir-disoproxyl-fumarát)**
Zvýšené riziko renální dysfunkce, zejména u pacientů s rizikovým faktorem renální dysfunkce. Renální funkce by měly být adekvátně monitorovány.
- **Tikagrelor ve schválených indikacích pro tuto kombinaci u akutních koronárních syndromů**
Zvýšené riziko krvácení v důsledku inhibice agregace krevních destiček. Doporučuje se klinické monitorování.
- **Gastrointestinální topické léčivé přípravky, antacida a adsorbenty**
Snížená absorpce kyseliny acetylsalicylové. Mezi podáním kyseliny acetylsalicylové a těchto látek je nutné dodržovat alespoň dvouhodinový interval.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

- **Antidiabetika (zejména deriváty sulfonylurey) a inzulin**
V případě současného podávání s kyselinou acetylsalicylovou dochází k potenciaci hypoglykemického účinku.

- **Deferasirox**
S kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g na dávku a/nebo ≥ 3 g denně) nebo v analgetických či antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g denně).
Zvýšené riziko vředů a gastrointestinálního krvácení.
- **Glukokortikoidy (kromě hydrokortisonu jako substituční terapie)**
S kyselinou acetylsalicylovou v analgetických a antipyretických dávkách (≥ 500 mg na dávku a/nebo <3 g na den): zvýšené riziko krvácení; snížení hladiny salicylátů v krvi během léčby kortikosteroidy a riziko předávkování salicyláty po vysazení.
- **Hepariny (v preventivních dávkách)**
Současné podávání léčivých přípravků působících na různých úrovních hemostázy zvyšuje riziko krvácení. To by mělo být bráno v úvahu při pravidelných klinických kontrolách u pacientů mladších 65 let léčených současně heparinem (nebo podobnými molekulami) v preventivních dávkách a kyselinou acetylsalicylovou v jakékoli dávce. V případě potřeby je vhodné provádět laboratorní kontrolu.
- **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs)**
Zvýšené riziko krvácení.
- **Kombinované adrenergní-serotonergní léčivé přípravky (amitriptylin, klomipramin, duloxetin, imipramin, milnacipran, oxitriptan, venlafaxin)**
Zvýšené riziko krvácení.
- **Metamizol**
Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností.
- **Pentoxifylin**
Zvýšené riziko krvácení.
- **Trombolytika**
Zvýšené riziko krvácení

4.6 Fertilita, těhotenství, kojení

Těhotenství

Nízké dávky ≤ 100 mg/den

Klinické studie ukazují, že dávky nižší než 100 mg/den se zdají být bezpečné v případech extrémně omezeného porodnického použití při zvláštním sledování.

Dávky 100 mg až 500 mg/den

Klinické zkušenosti s podáváním kyseliny acetylsalicylové v dávkách 100 až 500 mg/den nejsou dostatečné. Proto platí stejná doporučení jako pro dávky vyšší než 500 mg/den.

Dávky ≥ 500 mg/den

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit průběh těhotenství a/nebo embryofetální vývoj.

Rizika spojená s užíváním během prvního trimestru:

Výsledky epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 % u pacientů léčených NSAID. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trvání terapie.

U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a ke zvýšené fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické fáze gestace.

Rizika spojená s užíváním od 12. týdne těhotenství do porodu:

Od 12. týdne těhotenství až do porodu mohou všechna NSAID jako inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod renální dysfunkci:

- *in utero* lze pozorovat již ve 12. týdnu těhotenství (zahájení fetální diurézy): oligohydramnion (často reverzibilní po přerušení léčby), nebo dokonce anamnion při delší expozici;
- po narození může renální insuficience (reverzibilní nebo nevratná) přetrvávat, zejména v případech pozdní a prodloužené expozice (s rizikem opožděné těžké hyperkalémie).

Rizika spojená s užíváním od 24. týdne těhotenství do porodu:

Od 24. týdne těhotenství mohou NSAID vystavit plod kardio-pulmonální toxicitě (předčasný uzávěr ductus arteriosus a plicní hypertenze). Konstrikce ductus arteriosus se může objevit od 5. měsíce věku a může vést k fetálnímu nebo neonatálnímu selhání srdce nebo dokonce k úmrtí plodu *in utero*. Toto může nastat i při občasném užívání.

V pozdní fázi těhotenství se může u matky i plodu objevit:

- prodloužení krvácivosti zapříčiněné inhibicí agregace destiček, které se může objevit i po velmi nízkých dávkách kyseliny acetylsalicylové,
- inhibice děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu.

V důsledku výše uvedeného, pro dávky vyšší než 100 mg/den:

- Pokud to není nezbytně nutné, tento přípravek by neměl být podáván ženám, které plánují otěhotnět, nebo během prvních 5 měsíců těhotenství (24 týdnů těhotenství). Pokud je kyselina acetylsalicylová podávána ženě, která si přeje otěhotnět, nebo která je těhotná méně než šest měsíců, dávka by měla být co nejnižší a doba léčby by měla být co nejkratší. Důrazně se nedoporučuje dlouhodobé podávání.
- Od začátku 6. měsíce (po 24 týdnech těhotenství): jakékoliv podání kyseliny acetylsalicylové, i když je užívána příležitostně, je kontraindikováno. Po náhodném podání je nutné srdeční a renální, fetální a/nebo neonatální monitorování podle doby expozice. Trvání tohoto monitorování bude přizpůsobeno poločas eliminace této látky.

Kojení

Kyselina acetylsalicylová přechází do mateřského mléka, a proto se při jejím podávání kojení nedoporučuje.

Fertilita

Jako všechny NSAID může užívání tohoto léčivého přípravku ovlivnit fertilitu u žen vlivem na ovulaci, a proto se nedoporučuje podání u žen, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají potíže s početím nebo podstupují vyšetření na neplodnost, je třeba zvážit přerušení léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu uvedených nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů ji nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

- Příznaky hemoragie (epistaxe, gingivoragie, purpura aj.) a zvýšená krvácivost. Tyto příznaky přetrvávají 4 až 8 dní po vysazení kyseliny acetylsalicylové. Zvýšené riziko krvácení se týká i chirurgických zákroků.
- Může se také objevit intrakraniální a gastrointestinální krvácení.
- Intrakraniální krvácení může být fatální, zvláště pokud je přípravek podáván starším pacientům.
- Trombocytopenie,
- Hemolytická anémie u pacientů s deficitem G6PD (viz bod 4.4).
- Pancytopenie, bicytopenie, aplastická anémie, selhání kostní dřeně, agranulocytóza, neutropenie, leukopenie.

Poruchy imunitního systému

- Hypersenzitivní reakce
- Anafylaktická reakce
- Astma
- Angioedém.

Poruchy nervového systému

- Bolesti hlavy, závratě, pocit snížení sluchové ostrosti, tinitus, což jsou většinou příznaky naznačující předávkování (viz bod 4.9).
- Může dojít k intrakraniálnímu krvácení.
- Intrakraniální krvácení, může být především u starších pacientů fatální.

Srdeční poruchy

Kounisův syndrom jako hypersenzitivní reakce na kyselinu acetylsalicylovou.

Cévní poruchy

- Vaskulitida včetně Henoch-Schönleinovy purpury
- Potenciálně fatální krvácení.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- Dlouhodobé užívání může způsobit nekardiogenní plicní edém, který se také může objevit v souvislosti s hypersenzitivní reakcí na kyselinu acetylsalicylovou.
- Bronchospasmus a astma.

Gastrointestinální poruchy

- Bolest břicha
- Okultní nebo zjevná gastrointestinální hemoragie (hematemeza, meléna aj.), která může vést k anemii z nedostatku železa. Gastrointestinální krvácení se zvyšuje se zvyšováním dávky (tj. riziko závislé na dávce).
- Horní část zažívacího traktu: ezofagitida, erozivní duodenitida, erozivní gastritida, ezofageální ulcerace, perforace, peptický vřed žaludku nebo duodena.

- Dolní část zažívacího traktu: vřed tenkého (jejunum, ileum) a tlustého (kolon a rektum) střeva, kolitida a perforace střeva.

Tyto reakce mohou nebo nemusí být spojeny s krvácením a mohou se vyskytnout při jakékoli dávce kyseliny acetylsalicylové u pacientů s varovnými příznaky nebo bez nich, bez ohledu na anamnézu závažných příhod postihujících GIT.

- Akutní pankreatitida v souvislosti s hypersenzitivní reakcí na kyselinou acetylsalicylovou.

Poruchy jater a žlučových cest

- Zvýšení hladiny jaterních enzymů, poškození jater, především hepatocelulární.
- Chronická hepatitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

- Kopřivka,
- Kožní reakce,
- Fixní lékový exantém.

Poruchy ledvin a močových cest

- Selhání ledvin.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

- Hematospermie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Místo vpichu může být bolestivé a může se objevit lokální reakce.
- Reyeův syndrom (zvláště u dětí a dospívajících se známkami virové infekce (zejména planými neštovicemi a epizodami podobnými chřipce, viz bod 4.4).
- U vysokých dávek (protizánětlivých dávek) kyseliny acetylsalicylové byly hlášeny otoky

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: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Riziko předávkování je třeba brát v úvahu u starších pacientů a zejména u malých dětí (předávkování při léčbě nebo častěji náhodná intoxikace), kde může být předávkování fatální.

Klinické příznaky:

- Střední intoxikace:
tinitus, pocit snížení ostroty sluchu, bolesti hlavy, závratě. Tyto příznaky ustupují při snížení dávky.
- Závažná intoxikace:
U dětí může být předávkování fatální již při jednorázovém požití dávky 100 mg/kg.

Symptomy zahrnují: horečka, hyperventilace, ketóza, respirační alkalóza, metabolická acidóza, kóma, kardiovaskulární selhání, respirační insuficience, závažná hypoglykemie.

Léčba předávkování:

- Okamžitý převoz do nemocnice na specializované oddělení.
- Gastrointestinální laváž a podání aktivního uhlí.
- Kontroly acidobazické rovnováhy.
- Alkalinizace moči k dosažení pH moči mezi 7,5 a 8, možnost hemodialýzy v případě závažných otrav.
- Symptomatická léčba.

Při akutním a chronickém předávkování kyselinou acetylsalicylovou se může objevit život ohrožující nekardiogenní plicní edém (viz bod 4.8). Tato nežádoucí reakce může být v případě předávkování fatální.

Příznaky: respirační tíseň s dušností a zejména tachykardií.

Léčba předávkování:

- Hospitalizace na specializovaném nemocničním oddělení,
- Vhodná léčba, jako je ventilace vleže na žaludku s pozitivním end-expiračním tlakem, hemodialýza a inhalace oxidu dusnatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: OSTATNÍ ANALGETIKA, ANTIPYRETIKA A PROTIZÁNĚTLIVÉ LÉKY ve vysokých dávkách (N: centrální nervový systém/M: muskuloskeletální systém).

Kyselina acetylsalicylová patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léků s analgetickými, antipyretickými a protizánětlivými vlastnostmi. Mechanismus jejího účinku je založen na ireverzibilní inhibici enzymů cyklooxygenázy účastnících se syntézy prostaglandinů.

Kyselina acetylsalicylová také inhibuje agregaci krevních destiček tím, že blokuje syntézu tromboxanu A₂ v krevních destičkách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lysin-acetylsalicylát se v plazmě štěpí na kyselinu acetylsalicylovou a lysin. Kyselina acetylsalicylová se rychle vstřebává a hydrolyzuje na kyselinu salicylovou.

To do značné míry souvisí s plazmatickými proteiny. Patnáct minut po IV injekci 1 g kyseliny acetylsalicylové se dosáhne hladiny salicylémie 220 mg/l.

Patnáct minut po IM injekci 1 g kyseliny acetylsalicylové se dosáhne hladina salicylémie 110 mg/l.

Vylučování močí se zvyšuje se zvyšujícím se pH moči. Poločas eliminace kyseliny acetylsalicylové je přibližně 30 minut. Poločas eliminace kyseliny salicylové je 3 až 9 hodin a zvyšuje se s podanou dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenní a karcinogenní potenciál.

Kyselina acetylsalicylová byla předmětem mnoha preklinických studií prováděných *in vitro* a *in vivo*, jejichž výsledky neodhalily žádné podezření na mutagenní účinek.

Dlouhodobé studie na potkanech a myších ukazují, že kyselina acetylsalicylová není karcinogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po otevření: přípravek musí být okamžitě použit.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek v lahvičce (sklo). Krabice s 10, 20, 25 nebo 50 lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. VÝROBCE

PANPHARMA

10, rue du Chênot

Parc d'activité du Chênot

56380 BEIGNON - FRANCIE

8. DATUM REVIZE TEXTU

Únor 2022