

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aspirin Protect 100

enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 enterosolventní tableta obsahuje léčivou látku:

acidum acetylsalicylicum 100 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Aspirin Protect 100: bílé kulaté bikonvexní enterosolventní tablety o průměru 7 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- K léčbě akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris,
- k dlouhodobé sekundární prevenci u nemocných s manifestním atherosklerotickým onemocněním tepenného řečiště – angina pectoris (AP), proběhlý infarkt myokardu (MI) nebo cévní mozková příhoda (CMP) nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA),
- k dlouhodobé primární prevenci u osob bez dosavadního manifestního atherosklerotického onemocnění tepenného řečiště, které jsou ale v důsledku nepříznivé kumulace rizikových faktorů ohrožené vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárního onemocnění (10 % riziko v horizontu 10 let, hodnoceno podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti),
- samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky u nemocných po cévních operacích či jiných cévních intervencích, např. perkutánní transluminální koronární intervence (PTCI), aortokoronární bypassy (CABG), endarterektomie, arteriovenózní shuntů a pod.

4.2 Dávkování a způsob podání

- Při podezření na akutní infarkt myokardu nebo nestabilní anginu pectoris: co nejdříve podat 200 až 300 mg, pro dosažení včasného působení léčivé látky je v těchto indikacích nutné enterosolventní tablety rozkousat,
- k dlouhodobé sekundární prevenci u indikovaných nemocných s manifestním atherosklerotickým onemocněním tepenného řečiště: 100 až 300 mg/den,
- k dlouhodobé primární prevenci u indikovaných osob bez dosavadního manifestního atherosklerotického onemocnění tepenného řečiště: 100 mg/den,
- samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky u nemocných po cévních operacích či jiných cévních intervencích: 100 až 300 mg/den.

4.3 Kontraindikace

Aspirin Protect se nesmí užívat:

- při přecitlivělosti na kyselinu acetylsalicylovou, jiné salicyláty nebo složky tohoto přípravku,
- při hemoragické diatéze,
- při akutním vředovém onemocnění trávicího ústrojí,
- při předchozím výskytu astmatu, které bylo indukováno požitím salicylátů či substancí s obdobným účinkem, zejména nesteroidními protizánětlivými léky
- v kombinaci s metotrexátem při dávce 15 mg týdně či vyšší (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce)

- v posledním trimestru těhotenství
- při vážném selhání ledvin
- při vážném selhání jater
- při vážném srdečním selhání

Kontraindikace - věk do 18ti let. Při podávání kyseliny acetylsalicylové dětem v průběhu horečnatého onemocnění hrozí riziko rozvoje Reyova syndromu.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Aspirin Protect může být užíván v následujících případech pouze se zvláštní opatrností:

- hypersenzitivita na analgetika/protizánětlivé látky/antirevmatika a v případě dalších alergií,
 - gastrointestinální vřed včetně chronické nebo rekurentní vředové choroby v anamnéze, nebo gastrointestinální krvácení v anamnéze,
 - současná léčba antikoagulancii (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce),
 - poruchy funkce ledvin,
 - poruchy funkce jater.
- Ibuprofen může interferovat s inhibičním účinkem kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček. Pacienti musí informovat svého lékaře, jestliže užívají současně kyselinu acetylsalicylovou a ibuprofen k tlumení bolesti.

Aspirin Protect může vyvolat bronchospasmus a indukovat astmatický záchvat nebo jinou hypersenzitivní reakci. Rizikovými faktory jsou astma, alergická rýma, nosní polypy nebo chronické respirační onemocnění v anamnéze. To se také týká pacientů s alergickými reakcemi (např. kožní reakce, svědění, kopřivka) na jiné léčivé látky.

Antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové přetrvává po několik dnů po podání, to může vést ke zvýšené krvácivosti při a po chirurgických zákrocích (včetně drobných chirurgických zákroků, např. extrakce zubů).

Kyselina acetylsalicylová redukuje v nižších dávkách exkreci kyseliny močové. To může způsobit dnu u pacientů, kteří mají sklon k nízké exkreci kys. močové.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované interakce:

Metotrexát užívaný v dávkách 15 mg týdně a vyšších

Zvyšuje hematologickou toxicitu metotrexátu (snížením renální clearance metotrexátu protizánětlivou látkou a vyvázáním metotrexátu salicyláty z jeho vazby na plazmatické bílkoviny) (viz bod 4.3 Kontraindikace)

Kombinace vyžadující při užití opatrnost:

Metotrexát užívaný v dávkách menších než 15 mg týdně

Zvýšená hematologická toxicita metotrexátu (snížení renální clearance metotrexátu protizánětlivými přípravky a vyvázání metotrexátu salicyláty z jeho vazby na plazmatické bílkoviny).

Ibuprofen

Současné užívání ibuprofenu působí antagonisticky na ireverzibilní inhibici indukovanou kyselinou acetylsalicylovou. Léčba ibuprofenem může u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem snižovat kardioprotektivní účinek kyseliny acetylsalicylové (viz. bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití)

Antikoagulancia, trombolytika/další inhibitory agregace destiček/zástavy krvácení:
Zvýšené riziko krvácení.

Další nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky užívané s vyššími dávkami salicylátů
Zvýšené riziko ulcerace a gastrointestinálního krvácení v důsledku synergického efektu.

Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI)

Zvýšené riziko krvácení z horní části gastrointestinálního traktu způsobené synergistickým efektem.

Digoxin

Plazmatická koncentrace digoxinu se zvyšuje v důsledku snížení renální exkrece.

Antidiabetika, např. inzulin, deriváty sulfonylurey

Vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové zvyšují hypoglykemický efekt prostřednictvím hypoglykemického účinku kyseliny acetylsalicylové a vyvázáním sulfonyl močoviny z vazebního místa na plazmatických bílkovinách.

Diuretika v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou ve vysokých dávkách

Pokles glomerulární filtrace snížením syntézy prostaglandinů v ledvinách.

Systémové glukokortikoidy, kromě hydrokortizonu užívaného při terapii Adisonovy choroby

Snížení hladiny salicylátů v krvi během léčby kortikosteroidy a riziko předávkování salicyláty po ukončení této léčby díky zvýšené eliminaci salicylátů kortikoidy.

ACE inhibitory v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou ve vysokých dávkách

Snížují glomerulární filtraci pomocí inhibice vazodilatačních prostaglandinů.
Navíc dochází ke snížení antihypertenzního účinku.

Kyselina valproová

Zvýšení toxicity kyseliny valproové z důvodu vyvázání z vazby na plazmatické proteiny.

Alkohol

Zvýšený výskyt poškození gastrointestinální sliznice a zvýšení krvácivosti díky aditivnímu účinku kyseliny acetylsalicylové a alkoholu.

Urikosurika např. benzobromaron, probenecid

Snižuje urikosurický efekt (kompetice eliminace vylučování kyseliny močové renálními tubuly).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

V několika retrospektivních epidemiologických studiích bylo použití salicylátů během prvních tří měsíců těhotenství spojeno se zvýšeným rizikem malformací (rozštěp patra, srdeční malformace). Současně dostupné údaje jsou k určení celkového vlivu kyseliny acetylsalicylové (užívané k dlouhodobé léčbě v dávkách vyšších než 150 mg/den) na zvýšení malformací, numericky nedostačující. Zdá se, že po

normálních terapeutických dávkách je toto riziko malé. Při prospektivní studii, kdy bylo na začátku těhotenství (1.- 4. měsíc) vystaveno expozici přibližně 14 800 párů matka-dítě, nebylo pozorováno žádné spojení s nárůstem počtu malformací.

Pokusy se zvířaty naznačují, že inhibitory syntézy prostaglandinů, včetně kyseliny acetylsalicylové, mohou mít za následek preimplatační a postimplatační ztráty, fetální/embryonální letalitu a zvýšení incidence různých typů malformací, jestliže jsou podávány ve výrazně vyšších dávkách, než je maximální terapeutická dávka užívaná u lidí.

Salicyláty mohou být užívány během těhotenství pouze po striktním zvážení rizika-přínosu; jako preventivní opatření se upřednostňuje neužívat při dlouhodobé léčbě kyselinou acetylsalicylovou dávky vyšší než 150 mg/den. Podávání salicylátů ve vysokých dávkách (> 300 mg/den) během posledních tří měsíců těhotenství může vést k prodloužení gestační periody, inhibici děložních kontrakcí u matky a kardiopulmonální toxicitě (např. předčasnému uzavření ductus arteriosus) u dítěte. Navíc byla jak u matky tak u dítěte pozorována zvýšená tendence ke krvácení.

Podávání kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách krátce před porodem může vést k intrakraniálnímu krvácení, obzvláště u nedonošených dětí. Proto je užití všech léčivých přípravků, které obsahují kyselinu acetylsalicylovou, během posledních tří měsíců kontraindikováno, výjimkou je pouze striktně limitované užití v kardiologii a porodnictví, které je podloženo lékařským doporučením a speciálním sledováním.

Kojení

Salicyláty a jejich metabolity přecházejí v malých množstvích do mléka. Vzhledem k tomu, že po příležitostném užití nebyly pozorovány nepříznivé účinky na kojence, není nutné přerušit kojení. Avšak při pravidelném užívání vysokých dávek má být kojení zavčas přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl pozorován žádný účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Onemocnění dolního i horního gastrointestinálního traktu často doprovázené známkami a symptomy jako jsou dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest; vzácně se vyskytují zánět gastrointestinálního traktu, gastrointestinální vředy; ve velmi vzácných případech může dojít ke krvácení gastrointestinálních vředů a perforaci, které jsou doprovázeny odpovídajícími laboratorními nálezy a klinickými projevy.

Vzhledem k inhibičnímu působení na krevní destičky může být kyselina acetylsalicylová spojována se zvýšeným rizikem krvácení. Bylo pozorováno perioperační krvácení, hematomy, krvácení z nosu, urogenitální krvácení, krvácení dásní. Vzácně až velmi vzácně bylo pozorováno závažné krvácení do gastrointestinálního traktu, do mozku (obzvláště u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí a/nebo současně užívajících antihemostatické látky), v jednotlivých případech může být život ohrožující.

Krvácení může mít za následek akutní a chronickou posthemoragickou anemii/anemii z nedostatku železa (zapříčiněnou např. okultním mikrokrvácením) doprovázenou odpovídajícími laboratorními nálezy a klinickými projevy jako jsou asthenie, bledost, hypoperfúze.

Mohou se vyskytnout hypersenzitivní reakce doprovázené odpovídajícími laboratorními nálezy a klinickými projevy včetně astmatického syndromu, mírné až středně závažné reakce kůže, respiračního traktu, gastrointestinálního traktu a kardiovaskulárního systému, které se projevují symptomy jako jsou vyrážka, kopřivka, otok, pruritus, rinitida, nasální kongesce, kardiorespirační potíže. Velmi vzácně se mohou vyskytnout vážné reakce včetně anafylaktického šoku.

Byly popisovány velmi vzácné případy přechodného snížení funkce jater (zvýšení transamináz).

Byli popsány závrať a tinitus, které mohou být známkami předávkování.

4.9 Předávkování

Toxické působení salicylátů (> 100 mg/kg/den po dva dny může působit toxicky) může být následkem chronické intoxikace, vzniklé léčbou a nebo akutní intoxikace (předávkování) po náhodném požití dítětem či při neúmyslné intoxikaci.

Chronická otrava salicyláty může být špatně rozeznatelná, protože příznaky a symptomy jsou nespecifické. Mírná chronická intoxikace salicylátem, zvaná salicylismus, se vyskytuje obvykle pouze po opakovaném podání větší dávky. Symptomy zahrnují točení hlavy, závrať, tinitus, hluchotu, pocení, nevolnost a zvracení, bolest hlavy, dezorientaci a mohou být upraveny snížením dávky. Tinitus se může vyskytnout při plazmatické koncentraci 150 až 300 mikrogramů/ml. Závažnější nežádoucí reakce se vyskytují při koncentraci nad 300 mikrogramů/ml.

Základním znakem **akutní intoxikace** je vážné porušení acidobazické rovnováhy, které se může lišit v závislosti na věku a míře intoxikace. U dětí se nejčastěji projevuje metabolickou acidózou. Stupeň otravy není možné stanovit pouze na základě plazmatické koncentrace. Absorpce kyseliny acetylsalicylové může být opožděná díky zpomalenému vyprazdňování žaludku, naplněním/zahuštěním obsahu žaludku nebo, v případě užití enterosolventní tablety, opožděným uvolňováním. Postup v případě intoxikace kyselinou acetylsalicylovou je dán jejím rozsahem, stupněm a klinickými symptomy a obvyklými postupy, které se používají při otravách. Hlavními kroky by mělo být urychlení exkrece léčivého přípravku a obnovení elektrolytové a acidobazické rovnováhy.

Vzhledem ke komplexnímu patofyziologickému efektu otravy salicyláty mohou být zaznamenány tyto známky a symptomy/nálezy:

<i>příznaky a symptomy</i>	<i>Nálezy</i>	<i>Terapeutická opatření</i>
MÍRNÁ AŽ STŘEDNĚ ZÁVAŽNÁ INTOXIKACE		Výplach žaludku, opakované podání živočišného uhlí, forsírovaná alkalická diuréza
Tachypnoe, hyperventilace, respirační alkalosa	Alkalémie, alkalurie	Sledování/úprava tekutin a elektrolytů
Pocení		
Nauzea, zvracení		
STŘEDNĚ ZÁVAŽNÁ AŽ VÁŽNÁ INTOXIKACE		Výplach žaludku, opakované podání živočišného uhlí, forsírovaná alkalická diuréza, ve vážných případech hemodialýza
Respirační alkalosa s kompenzační metabolickou acidózou	Acidémie, acidurie	Sledování/úprava tekutin a elektrolytů
Hyperpyrexie		Sledování/úprava tekutin a elektrolytů
Respirační: v rozsahu od hyperventilace, nekardiogenního plicního edému až po zástavu dýchání, udušení		
Kardiovaskulární: v rozsahu od	např.: krevní tlak, změny EKG	

arytmie, hypotenze až po srdeční zástavu		
Ztráta tekutin a elektrolytů: dehydratace, oligurie až selhání ledvin	např.: hypokalémie, hypernatrémie, hyponatrémie, změna funkce ledvin	Sledování/úprava tekutin a elektrolytů
Narušený metabolismus glukózy, ketóza	Hyperglykémie, hypoglykémie (obzvláště u dětí) Zvýšená hladina ketonů	
Tinnitus, hluchota		
Gastrointestinální: GI krvácení		
Hematologické: v rozsahu od inhibice destiček po koagulopatii	např.: prodloužení PT, hypoprotrombinémie	
Neurologické: toxická encefalopatie, deprese CNS s projevy v rozsahu od letargie, zmatenosti až po koma a křeče		

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kyselina acetylsalicylová
ATC: B01AC06

Kyselina acetylsalicylová zabraňuje syntéze tromboxanu A_2 v destičkách a tím inhibuje jejich agregaci. Mechanismus působení je založen na ireverzibilní inhibici cyklooxygenázy (COX-1). Její inhibiční účinek se projevuje především v destičkách, protože destičky nejsou schopné opakovaně syntézy tohoto enzymu. Předpokládá se, že kyselina acetylsalicylová má i další inhibiční účinky na trombocyty, proto je užívána v mnoha vaskulárních indikacích.

Kyselina acetylsalicylová patří do skupiny kyselých nesteroidních analgetik-antiflogistik, má analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky. Vyšší perorální dávky se užívají k tlumení bolesti, při méně závažných horečnatých onemocněních jako je nachlazení a chřipka, ke snižování teploty, k úlevě od bolesti kloubů a svalů, dále také při akutních a chronických zánětlivých onemocněních jako jsou revmatoidní artritida, osteoartritida a ankylozující spondylitida.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se kyselina acetylsalicylová v gastrointestinálním traktu rychle a zcela absorbuje. Během absorpce a po ní se kyselina acetylsalicylová přeměňuje na svůj hlavní metabolit, kyselinu salicylovou. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo pro kyselinu acetylsalicylovou po 10-20 minutách a pro kyselinu salicylovou po 0,3-2 hodinách. Díky acido-resistentnímu potahu tablety se aktivní látka nevstřebává v žaludku ale v zásaditém prostředí střev. Díky tomu je absorpce kyseliny acetylsalicylové oproti absorpci z běžné tablety po podání enterosolventních tablet o 3-6 hodin opožděná.

Jak kyselina acetylsalicylová tak kyselina salicylová se ve velkém rozsahu váží na plazmatické proteiny a jsou rychle distribuovány po těle. Kyselina salicylová se vylučuje do mateřského mléka a prochází placentou.

Kyselina salicylová je metabolizovaná především v játrech. Jejími hlavními metabolity jsou kyselina salicylurová, salicylfenolglukuronid, salicylacetylglukuronid, kyselina gentisová a kyselina gentismočová.

Kinetika eliminace kyseliny acetylsalicylové je závislá na dávce, neboť její metabolismus je limitován kapacitou jaterních enzymů. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí od 2-3 hodin po malých dávkách,

do 15 hodin po vysokých dávkách. Kyselina salicylová a její metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Předklinický bezpečnostní profil kyseliny acetylsalicylové je dobře dokumentován. V testech na zvířatech salicyláty ve vysokých dávkách způsobily poškození ledvin, nezpůsobily však žádné další organické léze. Kyselina acetylsalicylová byla ve velkém rozsahu (jak in vivo tak in vitro) testována na mutagenicitu i kancerogenitu a žádné relevantní důkazy o mutagenním nebo kancerogenním účinku nebyly nalezeny. Ve studiích na mnoha druzích zvířat se prokázaly teratogenní účinky salicylátu. Byly popsány vrožené poruchy, embryotoxicita a fetotoxicita, porucha schopnosti učení u potomků, kteří byli v prenatálním vývoji vystaveni jejímu působení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Celuloseový prášek, kukuřičný škrob, methakrylátový kopolymer TYP C, natrium-lauryl-sulfát, polysorbát 80, mastek, triethyl-citrát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr (Al/bezbarvý průhledný PP), krabička.

Velikost balení: 20, 28, 50, 98, 100 enterosolventních tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG, Berlín, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Aspirin Protect 100: 16/093/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24.6.1998 / 8.6. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

4.8. 2011