

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ASPIRIN PROTECT 100
100 mg, enterosolventná tableta

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 enterosolventná tableta obsahuje 100 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Enterosolventná tableta
Biele okrúhle bikonvexné enterosolventné tablety s priemerom 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Nestabilná angina pectoris – ako súčasť štandardnej liečby.
- Akútny infarkt myokardu – ako súčasť štandardnej liečby.
- Prevencia reinfarktov.
- Po operáciách alebo iných intervenciách na arteriálnych cievach (napr. po ACVB – aortokoronárny venózný bypass, pri PTCA – perkutánna transluminálna koronárna angioplastika).
- Prevencia tranzitórnych ischemických záchvatov (TIA) a mozgového infarktu po prejavoch predstupňov.

Poznámka:

ASPIRIN PROTECT 100 nie je vhodný na liečbu bolesti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na perorálne použitie.

- **Na nestabilnú anginu pectoris**
Denná dávka sa pohybuje medzi 75 mg a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Na zlepšenie tolerancie sa odporúča denná dávka jedna enterosolventná tableta ASPIRIN PROTECT 100 denne (zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej).
- **Na akútny infarkt myokardu**
Denná dávka sa pohybuje medzi 100 mg a 160 mg kyseliny acetylsalicylovej. Preto sa odporúča denná dávka jedna enterosolventná tableta ASPIRIN PROTECT 100 denne (zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej).
- **Na prevenciu reinfarktov**
Odporúča sa denná dávka tri enterosolventné tablety ASPIRIN PROTECT 100 denne (zodpovedá 300 mg kyseliny acetylsalicylovej).

- **Po operáciách alebo iných intervenciách na arteriálnych cievach (napr. po ACVB, pri PTCA)**
Denná dávka sa pohybuje medzi 100 mg a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Na zlepšenú toleranciu sa odporúča denná dávka jedna enterosolventná tableta ASPIRIN PROTECT 100 denne (zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej).
- **Prevenia tranzitórnych ischemických záchvatov (TIA) a mozgového infarktu po prejavocho predstupňov**
Denná dávka sa pohybuje medzi 30 mg a 300 mg kyseliny acetylsalicylovej. Na zlepšenú toleranciu sa odporúča denná dávka jedna enterosolventná tableta ASPIRIN PROTECT 100 denne (zodpovedá 100 mg kyseliny acetylsalicylovej).

Spôsob a dĺžka podávania

Enterosolventné tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť dostatočným množstvom tekutiny, prednostne pred jedlom.

Na liečbu akútneho infarktu myokardu sa prvá tableta má rozhrýzť alebo rozžúvať.

Najvhodnejší čas na začatie liečby ASPIRIN PROTECT 100 po aortokoronárnom venóznom bypasse (ACVB) sa zdá byť 24 hodín po operácii.

ASPIRIN PROTECT 100 je určený na dlhodobé používanie. Ošetrujúci lekár musí rozhodnúť o dĺžke liečby.

4.3 Kontraindikácie

ASPIRIN PROTECT 100 sa nesmie používať v nasledovných prípadoch:

- precitlivosť na liečivo kyselinu acetylsalicylovú alebo na iné salicyláty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri „zoznam pomocných látok“),
- s anamnézou astmy, ktorá bola vyvolaná podávaním salicylátov alebo látok s podobným účinkom, najmä po nesteroidových protizápalových liekoch,
- aktívne peptické vredy,
- hemoragická diatéza,
- závažné zlyhanie obličiek,
- závažná hepatálna insuficiencia,
- závažné srdcové zlyhávanie,
- kombinácia s metotrexátom v dávkach 15 mg/týždeň alebo vyššie (pozri časť 4.5),
- posledný trimester 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.
- Gastrointestinálne vredy vrátane chronických alebo rekurentných vredových ochorení v anamnéze alebo gastrointestinálne krvácanie v anamnéze.
- Súbežná liečba antikoagulanciami (pozri časť 4.5).
- U pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov s poruchou centrálnej cirkulácie (napr. ochorenie renálnych ciev, kongestívne zlyhanie srdca, deplécia objemu, veľký chirurgický zákrok, sepsa alebo masívne krvácanie), pretože kyselina acetylsalicylová môže ďalej zvyšovať riziko poškodenia funkcie obličiek a potencovať rozvoj akútneho zlyhania obličiek.
- U pacientov, ktorí majú závažný nedostatok glukózo-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.
- Poškodenie funkcie pečene.

- Ibuprofén môže interferovať s inhibičným účinkom kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek. Pacienti majú povedať svojmu lekárovi, ak majú predpísanú kyselinu acetylsalicylovú a užívajú ibuprofén proti bolesti (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. Toto tiež platí pre pacientov, u ktorých sa objavili alergické reakcie (napr. kožné reakcie, svrbenie a žihľavka) po iných substanciiach.
- 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 drobných chirurgických zákrokov, napr. extrakcia zuba).
- Pri nízkom dávkovaní kyselina acetylsalicylová znižuje vylučovanie kyseliny močovej. Toto môže spustiť záchvat dny u pacientov s predispozíciou.
- Lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej sa nemajú používať u detí a dospievajúcich s horúčkovitými alebo nehorúčkovitými vírusovými ochoreniami bez konzultácie s lekárom. Pri niektorých vírusových ochoreniach, najmä chrípke typu A, chrípke typu B a ovčích kiahňach, existuje riziko Reyovho syndrómu, veľmi zriedkavého, no život ohrozujúceho ochorenia, ktoré si vyžaduje okamžitý lekársky zásah. Riziko sa môže zvýšiť, ak sa súbežne podáva kyselina acetylsalicylová. Žiadna príčinná súvislosť sa však nedokázala. Ak sa s týmito ochoreniami vyskytne pretrvávajúce vracanie môže byť znakom Reyovho syndrómu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované interakcie:

Metotrexát používaný v dávke 15 mg/týždeň alebo vyššej:

Zvýšená hematologická toxicita metotrexátu (celkovo znížený renálny klírens metotrexátu antiflogistikami a vytesňovanie metotrexátu z jeho väzby na plazmatické proteíny salicylátmi (pozri časť 4.3).

Kombinácie vyžadujúce si opatrnosť pri použití:

Metotrexát používaný v dávke nižšej ako 15 mg/týždeň:

Zvýšená hematologická toxicita metotrexátu (celkovo znížený renálny klírens metotrexátu antiflogistikami a vytesňovanie metotrexátu z jeho väzby na plazmatické proteíny salicylátmi).

Ibuprofén:

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek, keď sa podávajú súbežne. Limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu však znamenajú, že nemožno urobiť žiadne jednoznačné závery pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pri príležitostnom použití ibuprofenu (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.

Antikoagulanciá, trombolýtiká / 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 (SSRIs):

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

Digoxín:

V dôsledku zníženého vylučovania obličkami sú zvýšené plazmatické koncentrácie digoxínu.

Antidiabetiká napr. inzulín, sulfonylmočovina:

Zvýšený hypoglykemický účinok navodený hypoglykemickou aktivitou kyseliny acetylsalicylovej pri vysokých dávkach, sprostredkovaný vytesňovaním sulfonylmočoviny z väzby na plazmatické proteíny.

Diuretiká v kombinácii s vysokými dávkami kyseliny acetylsalicylovej:

Znížená glomerulárna filtrácia tým, že sa znižuje syntéza renálnych prostaglandínov.

Systémové glukokortikoidy, okrem hydrokortizónu používaného ako náhradná terapia pri Addisonovej chorobe:

Počas liečby kortikosteroidmi sú znížené hladiny salicylátov v krvi a je zabránené riziku predávkovania salicylátmi zvýšenou elimináciou salicylátov kortikosteroidmi.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE - inhibítory) v kombinácii s vysokými dávkami kyseliny acetylsalicylovej:

Znížená glomerulárna filtrácia tým, že sa inhibujú vazodilatačné prostaglandíny. Okrem toho je znížený antihypertenzívny účinok.

Valproová kyselina:

Zvýšená toxicita kyseliny valproovej v dôsledku jej vytesnenia z väzbových miest proteínov.

Alkohol:

Zvýšené poškodenie gastro-intestinálnej mukózy a predĺžený čas krvácania v dôsledku aditívneho účinku kyseliny acetylsalicylovej a alkoholu.

Urikozuriká ako sú, benzbromarón, probenecid:

Znížený urikozurický účinok (kompetíciou renálnej tubulárnej eliminácie kyseliny močovej).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže negatívne ovplyvniť graviditu a/alebo embryofetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov a malformácií po použití inhibítora syntézy prostaglandínov v skorej fáze gravidity. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje so zvyšovaním dávky a dĺžkou liečby. Dostupné údaje nepodporujú žiadnu súvislosť medzi užívaním kyseliny cetylsalicylovej a zvýšeným rizikom potratov. Dostupné epidemiologické údaje o kyseline acetylsalicylovej týkajúce sa malformácií nie sú konzistentné, no nemožno vylúčiť zvýšené riziko gastroschízy. Prospektívna štúdia so 14 800 párami matka-dieťa, ktoré boli vystavené účinku kyseliny acetylsalicylovej v skorej fáze gravidity (prvý až štvrtý mesiac), nepotvrdila žiadnu súvislosť so zvýšeným výskytom malformácií.

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

V prvom a druhom trimestri gravidity sa lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej nemajú podávať, pokiaľ to nie je celkom nevyhnutné. Ak lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť alebo v prvom a druhom trimestri gravidity, potom sa má použiť najnižšia dávka a dĺžka liečba má byť čo najkratšia.

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

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné uzavretie ductus arteriosus a pľúcna hypertenzia),

- renálnej dysfunkcii, ktorá môže progredovať až k zlyhaniu obličiek s rozvojom oligohydramniónu.

Na konci gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť matku a dieťa:

- 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 kontraindikovaná v treťom trimestri gravidity.

Dojčenie

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

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ASPIRIN PROTECT 100 nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Uvedené nežiaduce účinky pochádzajú zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh zo všetkých používaných liekových foriem Aspirínov vrátane perorálnej krátkodobej aj dlhodobej liečby, teda usporiadanie podľa kategórií frekvencie CIOMS III nie je relevantné.

Ochorenia hornej a dolnej časti gastrointestinálneho traktu, ako sú celkové znaky a symptómy dyspepsie, gastrointestinálnej a abdominálnej bolesti, zriedkavého gastrointestinálneho zápalu, gastrointestinálnych vredov, potenciálne no veľmi zriedkavo spojené s krvácaním a perforáciou gastrointestinálnych vredov s príslušnými laboratórnymi a klinickými znakmi a symptómami.

V dôsledku inhibičného účinku na trombocyty sa môže kyselina acetylsalicylová spájať so zvýšeným rizikom krvácania. Pozorovali sa krvácania, ako je perioperačné krvácanie, hematómy, epistaxa, urogenitálne krvácanie, krvácanie z ďasna. Zriedkavo až veľmi zriedkavo sa hlásili závažné krvácania, ako je krvácanie do gastrointestinálneho traktu a krvácanie do mozgu (najmä u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou a/alebo so súbežnou liečbou antihemostatickými látkami), ktoré môžu byť v ojedinelých prípadoch potenciálne život ohrozujúce.

Krvácanie môže spôsobiť akútnu alebo chronickú posthemoragickú anémiu/anémiu z nedostatku železa (napr. v dôsledku skrytého mikrokrvácania) s príslušnými laboratórnymi a klinickými znakmi a symptómami, ako je asténia, bledosť, hypoperfúzia.

U pacientov so závažnými formami nedostatku glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy sa hlásila hemolýza alebo hemolytická anémia.

Hlásilo sa poškodenie funkcie obličiek a akútne zlyhanie obličiek.

Reakcie precitlivenosti s príslušnými laboratórnymi a klinickými prejavmi zahŕňajú astmatický syndróm, mierne až stredne závažné reakcie potenciálne ovplyvňujúce kožu, dýchací systém, gastrointestinálny trakt a kardiovaskulárny systém vrátane symptómov, ako je vyrážka, urtikária, edém, pruritus, nádcha, kongescia nosa, ťažkosti s dýchaním a srdcom, a veľmi zriedkavo závažné reakcie vrátane anafylaktického šoku.

Veľmi zriedkavo sa hlásilo prechodné poškodenie funkcie pečene so zvýšenými pečeňovými transaminázami.

Hlásil sa závrat a hučanie v ušiach, ktoré môžu byť znakom predávkovania.

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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: nežiaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Toxicita salicylátov (>100 mg/kg/deň počas 2 dní môže vyvolať toxicitu) môže byť výsledkom chronického, terapeuticky získaného predávkovania a z potenciálne život ohrozujúcej akútnej intoxikácie (predávkovania) čo zahŕňa prípady náhodného požitia u detí až po náhodné predávkovanie.

Chronická otrava salicylátmi môže byť nebezpečná, najmä v prípadoch, ak sú znaky a symptómy otravy nešpecifické. Mierna chronická intoxikácia salicylátmi alebo salicylizmus sa zvyčajne vyskytuje len po opakovanom používaní veľkých dávok. Symptómy zahŕňajú závrat, vertigo, tinitus, hluchotu, potenie, nauzeu a vracanie, bolesť hlavy a zmätenosť a možno ich zmierniť znížením dávkovania. Tinitus sa môže objaviť pri plazmatických koncentráciách od 150 do 300 mikrogramov/ml. Závažnejšie nežiaduce udalosti sa prejavujú pri koncentráciách nad 300 mikrogramov/ml.

Základným príznakom **akútnej intoxikácie** je závažná porucha acido-bázickej rovnováhy, ktorá sa môže vekom a závažnosťou intoxikácie meniť. Najčastejšie sa u detí vyskytuje metabolická acidóza. Závažnosť otravy nemožno odhadnúť podľa samotnej plazmatickej koncentrácie. Absorpciu kyseliny acetylsalicylovej možno oddialiť spomalením vyprázdňovania žalúdka, tvorbou zrazenín v žalúdku alebo dôsledkom požitia preparátov na obalenie čreva. Manažment intoxikácie kyselinou acetylsalicylovou je determinovaný jej závažnosťou, stupňom a klinickými príznakmi a je v súlade so štandardnými postupmi manažmentu otráv. Hlavnými opatreniami majú byť zrýchlené vylučovanie lieku ako i úprava elektrolytov a acibobázického metabolizmu.

V dôsledku zložitosti patofyziologických účinkov otráv salicylátmi môžu znaky a symptómy/zistené nálezy zahŕňať:

Znaky a symptómy	Zistené nálezy	Terapeutické opatrenia
Mierna až stredne závažná intoxikácia		Výplach žalúdka, opakované podávania aktívneho uhlia, povinná alkalická diuréza
Tachypnoe, hyperventilácia, respiračná alkalóza	Alkaliémia, alkalúria	Manažment tekutín a elektrolytov
Diaforéza		
Nauzea, vracanie		
Stredne závažná až závažná intoxikácia		Výplach žalúdka, opakované podávania aktívneho uhlia, povinná alkalická diuréza, v závažných prípadoch hemodialýza
Respiračná alkalóza s kompenzačnou metabolickou acidózou	Acidémia, acidúria	Manažment tekutín a elektrolytov

Hyperpyrexia		Manažment tekutín a elektrolytov
Dýchacie: v rozsahu od hyperventilácie, nekardiogénneho edému pľúc až zastavenia dýchania, asfyxia		
Kardiovaskulárne: v rozsahu od dysrytmií, hypotenzie až zastavenie srdca	napr. zmeny krvného tlaku, zmeny EKG	
Strata tekutín a elektrolytov: dehydratácia, oligúria až renálne zlyhanie	napr. hypokaliémia, hypernatriémia, hyponatriémia, zmenená funkcia obličiek	Manažment tekutín a elektrolytov
Narušený metabolizmus glukózy, ketóza	Hyperglykémia, hypoglykémia (najmä u detí) Zvýšené hladiny ketónov	
Tinnitus, hluchota		
Gastrointestinálne: GI krvácanie		
Hematologické: v rozsahu od inhibície trombocytov po koagulopatiu	napr. predĺženie PT, hypoprotrombinémia	
Neurologické: toxická encefalopatia a depresia CNS s prejavmi v rozsahu od letargie, zmätenosti až kómy a záchvaty kŕčov		

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulanciá, antitrombotiká; antiagreganciá okrem heparínu; kyselina acetylsalicylová.

ATC kód: B01AC06

Kyselina acetylsalicylová, súčasť skupiny salicylátov, patrí do liekovej kategórie kyslých nesteroidných analgetík/antiflogistík. Kyselina acetylsalicylová, ako ester kyseliny salicylovej, má analgetické, antipyretické a protizápalové vlastnosti. Základným mechanizmom účinku je inhibícia cyklooxygenázy, a tým zníženie tvorby prostanoidov prostaglandínu E₂, prostaglandínu I₂ a tromboxánu A₂.

Kyselina acetylsalicylová má výrazný a ireverzibilný inhibičný účinok na agregáciu trombocytov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu doštičiek, keď sa podávajú súbežne.

V jednej štúdií, keď sa jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu podala buď 8 hodín pred podaním kyseliny acetylsalicylovej na okamžité uvoľnenie (81 mg) alebo do 30 minút po jej podaní, došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo k agregácii trombocytov. Limitácie týchto údajov a neistoty extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu však znamenajú, že nemožno urobiť žiadne jednoznačné závery pre pravidelné užívanie ibuprofenu, a žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pri príležitostnom použití ibuprofenu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Enterosolventný obal tablety oneskoruje uvoľňovanie a absorpciu kyseliny acetylsalicylovej. Tým je chránená sliznica žalúdka, čo je prospešné pri dlhodobom používaní.

Kyselina acetylsalicylová sa pred, počas a po absorpcii konvertuje na hlavný metabolit, kyselinu salicylovú. Metabolity sa vylučujú predovšetkým obličkami.

Okrem kyseliny salicylovej hlavnými metabolitmi kyseliny acetylsalicylovej sú konjugát kyseliny salicylovej s glycínom (kyselina salicylurová), éterické a esterické glukuronidy kyseliny salicylovej (salicylfenolglukuronid a salicylacetylglukuronid) a kyselina gentizová, vznikajúca oxidáciou kyseliny salicylovej a jej glycínového konjugátu.

Po perorálnom podaní sa kyselina acetylsalicylová rýchlo a úplne absorbuje v závislosti od liekovej formy. Zvyšková acetylová skupina kyseliny acetylsalicylovej podstupuje čiastkové hydrolytické štiepenie počas jej prestupu cez sliznicu gastrointestinálneho traktu.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 10-20 minútach (kyselina acetylsalicylová) a 0,3-2 hodinách (celkové salicyláty).

Rektálna absorpcia je pomalá a neúplná.

Kinetika eliminácie kyseliny salicylovej závisí vo veľkom rozsahu od dávky, pretože kapacita metabolizmu kyseliny salicylovej je limitovaná (polčas eliminácie kolíše medzi 2 a 30 hodinami).

Polčas eliminácie kyseliny acetylsalicylovej je iba niekoľko minút. Polčas eliminácie kyseliny salicylovej sú 2 hodiny po podaní dávky 0,5 g kyseliny acetylsalicylovej a 4 hodiny po podaní 1 g. Po požití jednorazovej dávky 5 g je polčas eliminácie predĺžený na 20 hodín.

Väzba na plazmatické proteíny je u ľudí závislá od koncentrácie. Hlásili sa hodnoty v rozsahu od 49 % až nad 70 % (kyselina acetylsalicylová) a 66 % až 98 % (kyselina salicylová).

Kyselina salicylová sa detekovala v cerebrospinálnej tekutine a synoviálnej tekutine po požití kyseliny acetylsalicylovej. Kyselina salicylová prestupuje placentou a prechádza do materského mlieka.

Test biologickej dostupnosti vykonaný v 1996, do ktorého bolo zaradených 24 jedincov ukázal nasledovné výsledky z hľadiska hodnôt kyseliny acetylsalicylovej a kyseliny salicylovej pre ASPIRIN PROTECT 100 v porovnaní s referenčným liekom:

	Hodnoty kyseliny acetylsalicylovej
Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) v $\mu\text{g/ml}$	0,56 (1,84)
Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) v h*	4,0 (2,0-6,0)
Krivka koncentrácie plochy pod krivkou/čas (AUC) v $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$	0,70 (1,46)

	Hodnoty kyseliny salicylovej
Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) v $\mu\text{g/ml}$	3,14 (1,26)
Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) v h*	4,8 (2,5-12,0)
Krivka koncentrácie plochy pod krivkou/čas (AUC) v $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$	13,87 (1,26)

Hodnoty sú špecifikované ako geometrické priemery (smerodajná odchýlka)

* Hodnoty sú špecifikované ako medián (rozptyl)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna intoxikácia s fatálnym ukončením sa môže vyskytnúť po jednorazovej dávke 10 g a viac kyseliny acetylsalicylovej u dospelých a po jednorazovej dávke 3 g u detí. Smrť obvykle nastáva následkom zlyhania dýchania.

Chronická toxicita/subchronická toxicita

V dôsledku mechanizmu účinku má kyselina acetylsalicylová a jej metabolit kyselina salicylová lokálny účinok poškadzujúci tkanivá a dráždivý účinok na sliznice. Už terapeutické dávky môžu spôsobiť vznik vredov a krvácanie do gastrointestinálneho traktu. Chronické používanie môže preto vyvolať anémiu (anémiu v dôsledku deficitu železa).

Ak sa už v gastrointestinálnom trakte vyskytujú vredy, je riziko nebezpečného krvácania v dôsledku zníženého potenciálu koagulácie krvi vyvolaného kyselinou acetylsalicylovou. Okrem týchto nežiaducich účinkov sa v pokusoch na zvieratách po akútnom podaní a chronickom podávaní vysokých dávok zistilo poškodenie obličiek.

Mutagénny a tumorogénny potenciál

Kyselina acetylsalicylová sa detailne testovala *in vitro* a *in vivo* z hľadiska jej mutagénneho potenciálu. Poskytnuté celkové nálezy neodhalili žiadne dôkazy mutagénneho účinku. Dlhodobé štúdie s kyselinou acetylsalicylovou na myšiach a potkanoch nedokázali žiadny dôkaz nezávislého tumorogénneho potenciálu kyseliny acetylsalicylovej.

Reprodukčná toxicita

Po salicylátach boli zistené teratogénne účinky u mnohých druhov zvierat. Po prenatálnom vystavení účinku sa opísala porucha implantácie, embryotoxické a fetotoxické účinky a porucha schopnosti učenia mláďat.

Jednoznačné epidemiologické dôkazy zvýšeného rizika malformácií nie sú u ľudí dostupné. Užívanie salicylátov počas prvého trimestra gravidity sa spájalo v mnohých retrospektívnych epidemiologických štúdiách so zvýšeným rizikom malformácií (rázštep podnebia, vrodené srdcové chyby). Po zvyčajných terapeutických dávkach sa však toto riziko zdá byť nízke. V prospektívnej štúdii, v ktorej bolo približne 32 000 párov matka-dieťa vystavených účinku liečiva, sa neodhalila žiadna súvislosť so zvýšeným výskytom malformácií.

Užívanie salicylátov v poslednom trimestri gravidity môže spôsobiť predĺženie času gravidity a inhibovať kontrakcie. Zvýšená tendencia ku krvácaniu sa pozorovala u matky aj dieťaťa. Užívanie kyseliny acetylsalicylovej krátko pred pôrodom môže spôsobiť intrakraniálne krvácanie, predovšetkým u predčasne narodených detí. Môže sa vyskytnúť predčasné uzavretie ductus arteriosus.

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

Keďže sa dosiaľ pri občasnom použití odporučených dávok nehlásili nepriaznivé účinky na dojčatá, zvyčajne nie je nutné dojčenie prerušiť. Pri dlhodobom používaní alebo pri užívaní vysokých dávok je však potrebné ukončiť dojčenie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášková celulóza, kukuričný škrob, kopolymér C kyseliny metakrylovej, natriumlaurylsulfát, polysorbát 80, mastenec, trietylitrát.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/bezfarebný priehľadný PP blister alebo Al/biely nepriehľadný PP papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Obsah balenia: 20, 50 a 100 enterosolventných tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tablety sa majú užívať podľa možnosti po jedle s dostatočným množstvom tekutiny.

Pri akútnom infarkte myokardu sa má prvá tableta rozhrýzť, aby sa urýchlila absorpcia.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer, spol. s r.o.
Karadžičova 2
811 09 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0810/96-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. mája 2002

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2020