

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКАРД 75 mg стомашно-устойчиви таблетки
АКАРД 150 mg стомашно-устойчиви таблетки

ACARD 75 mg gastro-resistant tablets
ACARD 150 mg gastro-resistant tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20170037/38</u>
Разрешение № <u>1136285-6, 26-01-2017</u>
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Акард 75 mg

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 75 mg ацетилсалицилова киселина (*acetylsalicylic acid*).

Акард 150 mg

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 150 mg ацетилсалицилова киселина (*acetylsalicylic acid*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

75 mg: бяла, с форма на сърце, двойноизпъкнала филмирана таблетка

150 mg: бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Исхемична болест на сърцето и всички клинични ситуации, при които е препоръчително предотвратяването на тромбоцитна агрегация:

- анамнеза за нестабилна стенокардия, освен по време на острата фаза;
- вторична профилактика на инфаркт на миокарда;
- предотвратяване на запушване на присадката след аорто-коронарен байпас (АКБ);
- коронарна ангиопластика, освен по време на острата фаза;
- вторична профилактика на преходни исхемични атаки (ТИА) и исхемични мозъчно-съдови инциденти (СВА), след като са изключени интрацеребрални кръвоизливи.

АКАРД не се препоръчва при спешни състояния. Той е ограничен до вторична профилактика при хронично лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Трябва да бъде потърсен съвет от лекар, преди започване на лечението за първи път.

- Анамнеза за нестабилна стенокардия, освен по време на острата фаза.



Препоръчителната доза е 75 mg до 150 mg веднъж дневно.

- Вторична профилактика на инфаркт на миокарда:
Препоръчителната доза е 75 mg до 150 mg веднъж дневно.
- Предотвратяване на запушване на присадката след аорто-коронарен байпас (АКБ):
Препоръчителната доза е 75 mg до 150 mg веднъж дневно.
- Коронарна ангиопластика, освен по време на острата фаза:
Препоръчителната доза е 75 mg до 150 mg веднъж дневно.
- Вторична профилактика на преходни исхемични атаки (ТИА) и исхемични мозъчно-съдови инциденти (СВА), след като са изключени интрацеребрални кръвоизливи:
Препоръчителната доза е 75 mg до 150 mg веднъж дневно.

Пациенти в старческа възраст

Ацетилсалициловата киселина трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, които са по-податливи на нежелани реакции. Обичайната доза за възрастни се препоръчва при липса на бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4). Лечението трябва да се преразглежда на редовни интервали.

Педиатрична популация

АКАРД е противопоказан в педиатричната популация под 16-годишна възраст (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

АКАРД трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция (да се избягва при тежки увреди). Моля, вижте точки 4.3 и 4.4.

Начин на приложение

Перорална употреба.

Таблетките трябва да се поглъщат цели след хранене с достатъчно течности (1/2 чаша вода). Стомашно-устойчивата таблетка има покритие и не се разпада в стомаха, като по този начин намалява дразнещия ефект на ацетилсалициловата киселина върху стомашната лигавица.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, други салицилати или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Хеморагична диатеза; коагулационни нарушения: хемофилия, тромбоцитопения.

Активна или с анамнеза за рецидивираща пептична язва и/или стомашен/чревен кръвоизлив, или други видове кръвене като мозъчно-съдови кръвоизливи.

Тежко бъбречно увреждане.

Тежко чернодробно увреждане.

Тежка сърдечна недостатъчност.

Анамнеза за аспиринов астматичен пристъп вследствие салицилати или лекарствени продукти с подобно действие, особено нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Едновременната употреба на метотрексат в дози от 15 mg/седмица или по-големи (вж. точка 4.5).

В третия триместър на бременността.

Деца и юноши на възраст под 16 години, поради риск от синдром на Рей (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Акард не е подходящ за употреба като противовъзпалително средство/аналгетик/антипиретик.



Ацетилсалициловата киселина трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, защото може да възникне хемолитична анемия.

Ацетилсалициловата киселина може да се използва при пациенти със свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни средства само след внимателна оценка на баланса между рисковете и ползи.

Ацетилсалициловата киселина може да предизвика бронхоспазъм и астматични пристъпи или други реакции на свръхчувствителност. Рисковите фактори включват: съществуваща астма, хронични респираторни заболявания, сенна хрема с носни полипи. Същото се отнася и за пациенти, които показват алергична реакция и към други вещества (например с кожни реакции, сърбеж или уртикария).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да повишат риска от язва или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5), както и при пациенти с повишена склонност към кървене (напр. с дефицит на витамин К).

Ацетилсалициловата киселина трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция, като е противопоказана при пациенти с тежко увредена бъбречна или чернодробна функция (вж. точка 4.3).

Ацетилсалициловата киселина трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашна или дуоденална язва, защото може да възобнови язвената болест и да предизвика кървене от стомашно-чревния тракт.

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено тези в напреднала възраст, трябва да съобщават за всички необичайни коремни симптоми (специално за стомашно-чревно кървене), особено в началните етапи на лечението.

Когато се появят стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да бъде прекратено.

Поради антитромбоцитната ѝ активност, ацетилсалициловата киселина може да доведе до удължено време на кървене по време на или след хирургична интервенция (включително при малки процедури, като например изваждане на зъб). Ацетилсалициловата киселина не трябва да се прилага в продължение на 5 дни преди планова операция, особено на очи и на уши.

АКАРД не се препоръчва по време на менорагия, когато може да увеличи менструално кървене.

Дори в ниски дози, ацетилсалициловата киселина намалява отделянето на пикочна киселина. Поради този факт, пациенти със склонност към намалена екскреция на пикочна киселина, могат да получат подагрозен пристъп.

Пациентите в старческа възраст са особено податливи на неблагоприятните ефекти на НСПВС, включително ацетилсалицилова киселина, като особено стомашно-чревното кървене и перфорацията могат да бъдат фатални. Непрекъснатата продължителна употреба на аспирин трябва да се избягва в старческа възраст, поради риск от стомашно-чревно кървене. Когато се изисква продължително лечение, пациентите трябва да се наблюдават редовно (вж. точка 4.2).

Преди започване на дългосрочна терапия с аспирин за лечение на сърдечносъдови или мозъчно-съдови заболявания, пациентите трябва да се консултират със своя лекар, който може да ги посъветва за относителните предимства в сравнение с рисковете при всеки отделен пациент.



Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност, тъй като се съобщава за задържане на течности и оток във връзка с лечението с НСПВС.

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са докладвани много рядко във връзка с употребата на ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.8). Приемът на АКАРД трябва да се преустанови при първа поява на кожен обрив, лигавични лезии или други признаци на свръхчувствителност.

Педиатрична популация

В хода на някои вирусни заболявания, особено в случаите на грип А, грип В или варицела-вирусни инфекции, предимно при деца и юноши, съществува риск от синдром на Рей – рядко, но животозастрашаващо заболяване. Упорито повръщане в хода на инфекцията може да е индикатор за изявата на синдрома на Рей, който изисква незабавна медицинска помощ. Рискът от синдрома на Рей в хода на вирусни инфекции може да се увеличи при едновременно приложение на ацетилсалицилова киселина, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка.

Поради посочените по-горе съображения, продукти, съдържащи ацетилсалицилова киселина, не трябва да се използват при деца и юноши под 16-годишна възраст (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации:

Метотрексат, използван в дози от 15 mg/седмица или по-големи

Ацетилсалициловата киселина повишава токсичността на метотрексат върху костния мозък поради намаления бъбречен клирънс на метотрексат от противовъзпалителни лекарствени продукти, включително ацетилсалицилова киселина. Салицилатите изместват метотрексат от неговите места за свързване с плазмените протеини (вж. точка 4.3).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба или които да бъдат взети под внимание:

Метотрексат, използван в дози по-малки от 15 mg/седмица

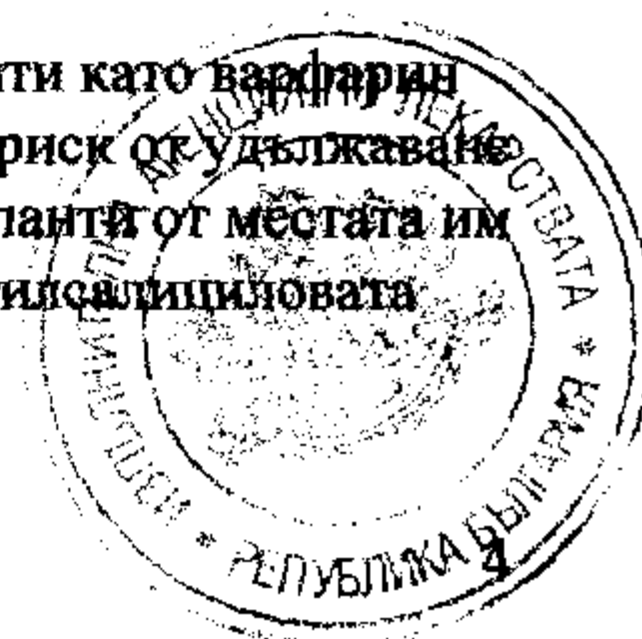
Ацетилсалициловата киселина повишава токсичността на метотрексат върху костния мозък, поради намаления бъбречен клирънс на метотрексат от противовъзпалителни лекарствени продукти, включително ацетилсалицилова киселина. Салицилатите изместват метотрексат от неговите места за свързване с плазмените протеини (вж. точка 4.3).

Ибупрофен

Експериментални данни показват, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниската доза ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация, когато се използват едновременно. Въпреки това, ограниченията на тези данни и несигурността относно екстраполацията на *ex vivo* данните в клиничната практика означават, че не могат да бъдат направени категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен и не може да се има предвид никакъв клинично значим вероятен ефект при случайната употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

Антикоагуланти, например кумаринови производни, хепарин

Едновременното приложение на ацетилсалицилова киселина с антикоагуланти като варфарин може да доведе до повишаване на активността на антикоагуланта: повишен риск от удължаване на кръвенето и кръвоизлив, в резултат от изместване на оралните антикоагуланти от местата им за свързване с плазмените протеини и антитромбоцитната активност на ацетилсалициловата киселина (вж. точка 4.4).



Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)

Повишен риск от стомашно-чревно кървене поради синергичния ефект (вж. точка 4.4).

Други НСПВС, включително салицилати

Едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина с други НСПВС повишава риска от увреда на лигавицата на стомаха и/или дванадесетопръстника и от стомашно-чревни кръвоизливи, както и от бъбречна увреда в резултат на синергични ефекти.

Лекарствени продукти, които повишават екскрецията на пикочна киселина в урината, като бензбромарон, пробенецид

При употребата на ацетилсалицилова киселина заедно с лекарствени продукти, които засилват отделянето на пикочна киселина, се намалява активността на лекарствата за подагра (конкуренция по отношение екскрецията на пикочна киселина от бъбречните каналчета).

Дигоксин

Ацетилсалициловата киселина нарушава бъбречната екскреция на дигоксин, което води до повишаване на плазмените концентрации.

Антидиабетни средства, например инсулин и сулфонилурейни

Поради хипогликемична активност и изместване на сулфанилурейните продукти от техните места на свързване с плазмените протеини, ацетилсалициловата киселина може да повиши хипогликемичния ефект на антидиабетните средства.

Тромболитични лекарствени продукти или други антитромботични инхибитори (напр. тиклопидин)

Едновременното приложение с ацетилсалицилова киселина може да повиши риска от удължаване на кървенето и кръвоизлив.

Диуретици

Намалена диуретична активност чрез задържане на натрий и вода в организма, вследствие на намалената гломерулна филтрация по пътя на намален синтез на ренален простагландин в бъбреците. Ацетилсалициловата киселина може да повиши ототоксичността на фуросемид.

Системни кортикостероиди

Едновременното приложение с ацетилсалицилова киселина може да повиши риска от стомашно-чревни язви и кървене, да намали плазмената концентрация на салицилата по време на лечението с кортикостероиди, както и да доведе до риск от предозиране на салицилата след спирането на кортикостероидите (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение с ACE-инхибитори

Намален антихипертензивен ефект, вследствие на понижената гломерулна филтрация чрез намаляване на синтезата на ренален простагландин, действащи ефекти на съдоразширяване.

Валпроева киселина

Ацетилсалициловата киселина увеличава токсичността на валпроевата киселина, като я измества от местата за свързване с плазмените протеини. Валпроевата киселина потенцира антитромбоцитната активност на ацетилсалициловата киселина поради синергичния ефект.

Алкохол

Едновременното приемане на алкохол и ацетилсалицилова киселина увеличава риска от стомашно-чревни нежелани реакции, например гастроинтестинална язва или гастроинтестинално кървене.

Инхибитори на карбоанхидразата

Намалена екскреция на ацетазолamid; салицилатна интоксикация е настъпвала при пациенти на схеми с високи дози салицилати и инхибитори на карбоанхидразата. Конкуrentното



прилагане на инхибитори на карбоанхидразата, като ацетазоламид и салицилати, може да доведе до тежка ацидоза и повишена токсичност на централната нервна система.

Антиациди и адсорбенти

Екскрецията на ацетилсалициловата киселина се увеличава в алкална урина; каолинът вероятно намалява абсорбцията. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не приемат едновременно антиациди, за да се избегне преждевременното освобождаване на лекарството.

Антибактериални средства

Токсичността на сулфонамидите може да се увеличи.

Циклоспорин

Едновременната употреба на циклоспорин и НСПВС може да доведе до повишен риск от циклоспоринова нефротоксичност.

Антиеметици

Метоклопрамид засилва ефектите на ацетилсалициловата киселина чрез увеличаване на скоростта на абсорбцията.

Левкотриенови антагонисти

Повишава се плазмената концентрация на зафирлукаст.

Тестове за функцията на щитовидната жлеза

Ацетилсалициловата киселина може да промени резултатите на тестове на функцията на щитовидната жлеза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ниски дози (до 100 mg на ден):

Клиничните проучвания показват, че дози до 100 mg на ден, за ограничена употреба в акушерството, изискваща специализирано наблюдение, са безопасни.

Дози от 100 до 500 mg на ден:

Има достатъчно клиничен опит по отношение на използването на дози над 100 mg на ден до 500 mg дневно. Ето защо, препоръките по-долу за дози от 500 mg дневно и по-високи са приложими също и за този дозов интервал.

Дози от 500 mg на ден и по-високи:

Инхибирането на синтеза на простагландини може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологични изследвания показват повишен риск от спонтанен аборт, както и от сърдечни малформации и гастросхиза след използване на инхибитор на простагландиновия синтез в ранна фаза на бременността. Абсолютният риск от сърдечносъдови малформации се увеличава от по-малко от 1% до около 1,5%. Смята се, че рискът се повишава с увеличаване на дозата и продължителността на лечението.

Доказано е, че приложението на инхибитори на простагландиновия синтез при животни води до повишена пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. В допълнение, повишените честоти на различни малформации, включително сърдечносъдови, са били докладвани при животни, на които е бил даден инхибитор на простагландиновия синтез по време на периода на органогенезата. Ацетилсалицилова киселина не трябва да се дава по време на първия и втория триместър на бременността, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако ацетилсалицилова киселина се използва от жена, опитваща се да забременее, или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска, а продължителността на лечението възможно най-кратка.



По време на третия триместър на бременността, всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат фетуса на:

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност и олигохидрамнион.

В края на бременността, всички простагландинови инхибитори могат да доведат до експозиция на майката и новороденото, изразена във:

- възможно удължаване на времето на кървене и антитромбоцитната активност, което може да се получи дори при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, водещо до забавено или удължено раждане.

Следователно ацетилсалициловата киселина е противопоказана през третия триместър на бременността.

Кърмене

Тъй като ацетилсалициловата киселина се отделя в майчиното мляко, тя не трябва да се приема от майки, които кърмят, поради съществуващия риск от синдром на Рей при детето. Високи дози при майката могат да нарушат функцията на тромбоцитите при детето.

Фертилитет

Не са провеждани контролирани проучвания по отношение на потенциалния ефект на ацетилсалициловата киселина върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ацетилсалицилова киселина не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са групирани въз основа на системно-органните класове. В рамките на всеки системно-органен клас честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тежко кървене, като например стомашно-чревен и вътречерепен кръвоизлив.

С неизвестна честота: повишен риск от кървене, удължаване на времето на кървене, тромбоцитопения.

Наблюдавано е кървене, например периперативна хеморагия, хематом, епистаксис, урогенитално кървене, кървене от венците.

Кървенето може да доведе до остра или хронична анемия поради кръвоизлив и/или желязодефицитна анемия (например в резултат на окултни микрокръвоизливи), характеризиращи се с лабораторни и клинични признаци като слабост, бледост, хипоерфузия. Хемолитична анемия може да се появи при пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен (G6PDD) дефицит.

Нарушения на имунната система

Редки: реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с лабораторни и клинични признаци, включващи: ангиоедем, кожни реакции, оток; тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипогликемия.

Сърдечни нарушения



С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с лабораторни и клинични признаци, включващи: кардио-респираторни нарушения.
Отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност се съобщават във връзка с НСПВС, включително при лечение с ацетилсалицилова киселина.

Нарушения на нервната система

Редки: тежко кървене като вътречерепен кръвоизлив (особено при пациенти с неконтролирана хипертония и/или по време на едновременното приложение на антихемостатици), което в отделни случаи може да бъде потенциално опасно за живота.

С неизвестна честота: световъртеж и шум в ушите, които обикновено са симптоми на предозиране.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диспепсия (киселини, гадене, повръщане) и коремна болка.

Редки: възпаление на гастроинтестиналния тракт, стомашна и/или дуоденална язва, много рядко водещи до гастроинтестинален кръвоизлив и перфорация, характеризиращи се с клинични и лабораторни признаци.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с лабораторни и клинични признаци, включващи: астма, бронхоспазм.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: преходна чернодробна дисфункция с повишени трансаминази.

С неизвестна честота: чернодробна недостатъчност; синдром на Рей.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: булозни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с клинични признаци, включващи: обрив, уртикария, сърбеж.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: нарушена бъбречна функция, уратни камъни в бъбреците.

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Редки: менорагия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането при пациенти в напреднала възраст и особено при малки деца изисква специално внимание, тъй като при тези пациенти то може да се окаже фатално. Поради ниската доза на ацетилсалициловата киселина, случайното предозиране на този лекарствен продукт е малко вероятно. Нарочното поглъщане на голям брой таблетки може да



доведе до токсични нива в кръвта, което може да се случи и със закъснение от повече от 12 часа.

Поглъщане на голям брой стомашно-устойчиви таблетки може да доведе до образуване на възел от залепени таблетки в стомаха, който е трудно да бъде премахнат.

Симптоми

Симптомите на предозиране обикновено са: шум в ушите, хипервентилация, треска, гадене, повръщане, замъглено зрение, главоболие, замайване, объркване, нарушение на киселинно-алкалния и електролитен баланс, хипогликемия, кожни обриви.

В случай на остро предозиране, могат да се появят делириум, тремор, задух, изпотяване, възбуда и кома.

Салицилатното отравяне обикновено е свързано с плазмените концентрации $> 350 \text{ mg/l}$ ($2,5 \text{ mmol/l}$). Повечето смъртни случаи на възрастни се наблюдават при пациенти, чиито концентрации надвишават 700 mg/l ($5,1 \text{ mmol/l}$). Единични дози от по-малко от 100 mg/kg , е малко вероятно да причинят сериозно отравяне.

Смесената респираторна алкалоза и метаболитна ацидоза, с нормално или високо артериално рН (нормална или намалена концентрация на водородни йони), е обичайна при възрастни или деца на възраст над четири години. При децата на четири години или по-малко е често срещана доминираща метаболитна ацидоза с ниско артериално рН (повишена концентрация на водородни йони). Ацидозата може да увеличи преминаването на салицилатите през кръвно-мозъчната бариера.

Лечение

Лечението е да се намали абсорбцията на лекарствения продукт чрез отстраняване на стомашното съдържимо (повръщане или стомашна промивка - ако е минал не повече от един час от поглъщането на таблетките), ускоряване на елиминирането на лекарствения продукт, мониторинг на водно-електролитния баланс, на серумното ниво на салицилати, рН на урината, артериални кръвни газове, серумен креатинин, глюкоза в плазмата и урея в кръвта, както и нормализиране на температурата на тялото и дишането.

Прилага се активен въглен под формата на водна суспензия (в доза за възрастни $50\text{-}100 \text{ g}$ и $30\text{-}60 \text{ g}$ за деца), за да се намали абсорбцията на ацетилсалициловата киселина.

Елиминирането се увеличава чрез алкализиране на урината, което се постига чрез прилагане на $1,26\%$ натриев бикарбонат. Трябва да се следи рН на урината. Кorigира се метаболитната ацидоза с интравенозно приложение на $8,4\%$ разтвор на натриев бикарбонат (най-напред се проверяват нивата на серумния калий), хипокалиемията трябва да бъде коригирана преди да се даде натриев бикарбонат, защото алкализирането на урината може да бъде по-малко ефективно, ако плазмените нива на калия паднат под $4,0 \text{ mmol/l}$. Форсирана диуреза не трябва да се използва, тъй като тя не подобрява екскрецията на салицилатите и може да доведе до белодробен оток.

Хемодиализата е лечение на избор за тежки отравяния и трябва да се има предвид при пациенти с плазмени концентрации на салицилат $> 700 \text{ mg/l}$ ($5,1 \text{ mmol/l}$) или при по-ниски концентрации, свързани с тежки клинични или метаболитни функции. Пациенти под 10 или над 70 години имат увеличен риск от салицилатна токсичност и могат да се нуждаят от диализа на по-ранен етап.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC06



Ацетилсалициловата киселина е необратим инхибитор на циклооксигеназата, като инхибира синтезата на простагландин от арахидонова киселина. Този механизъм е отговорен за противовъзпалителното, антипиретичното и аналгетично действие.

Най-важният ефект от ацетилсалициловата киселина при ниска доза от 75-150 mg е инхибирането на синтеза на тромбоксан A₂, съединение, увеличаващо тромбоцитната агрегация и съдовото запушване. Инхибирането на тромбоцитната циклооксигеназа води до намаляване на способността им да агрегират.

Тромбоцитната агрегация е основен процес, който определя постепенната стеноза на коронарните артерии при исхемична болест на сърцето. Разрастването на тромбоцитни агрегати върху атеросклеротично променените части от съдовете води до образуването на съсиреци, което постепенно влошава миокардната перфузия до настъпване на инфаркт на миокарда.

Резултатите от множество контролирани проучвания показват, че оптималното инхибиране на тромбоцитната циклооксигеназа в сравнение със съдовата може да се постигне като се използва ниска доза ацетилсалицилова киселина, от 40 mg до 150 mg на ден. Смята се, че ниска доза ацетилсалицилова киселина в стомашно-устойчиви таблетки, които не позволяват освобождаването на активното вещество в стомаха, води до получаване на концентрация в порталното кръвообращение, достатъчна да инхибира тромбоцитната циклооксигеназа, както и до ниска концентрация в периферната циркулация, което е защита срещу твърде силното инхибиране на синтеза на простагландин в съдовата стена и нежелани реакции.

Така ниските дози ацетилсалицилова киселина могат да действат по-ефективно, отколкото по-големите, като причиняват и по-малко нежелани реакции.

Експериментални данни показват, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниската доза ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. В едно проучване, когато единична доза ибупрофен 400 mg се приема в рамките на 8 часа преди или в рамките на 30 минути непосредствено след приема на ацетилсалицилова киселина (81 mg), възниква намаляване на ефекта на ацетилсалициловата киселина върху образуването на тромбоксан или на тромбоцитната агрегация. Въпреки това, ограниченията на тези данни и несигурността относно екстраполацията на *ex vivo* данните в клиничната практика означават, че не могат да бъдат направени категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен, и не може да се има предвид никакъв клинично значим вероятен ефект при случайната употреба на ибупрофен.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на ацетилсалицилова киселина от стомашно-устойчиви таблетки малко се различава в сравнение с конвенционалните форми. Тя започва в рамките на 3-6 часа след прилагане на лекарството, което доказва, че покритието ефективно блокира разпадането на лекарството в стомаха.

Пиковата плазмена концентрация се получава след около 6 часа и е средно 12,7 µg/ml за 150 mg стомашно-устойчиви таблетки и 6,72 µg/ml за 75 mg стомашно-устойчиви таблетки.

Присъствието на храна в стомашно-чревния тракт забавя абсорбцията, но не намалява бионаличността на ацетилсалициловата киселина.

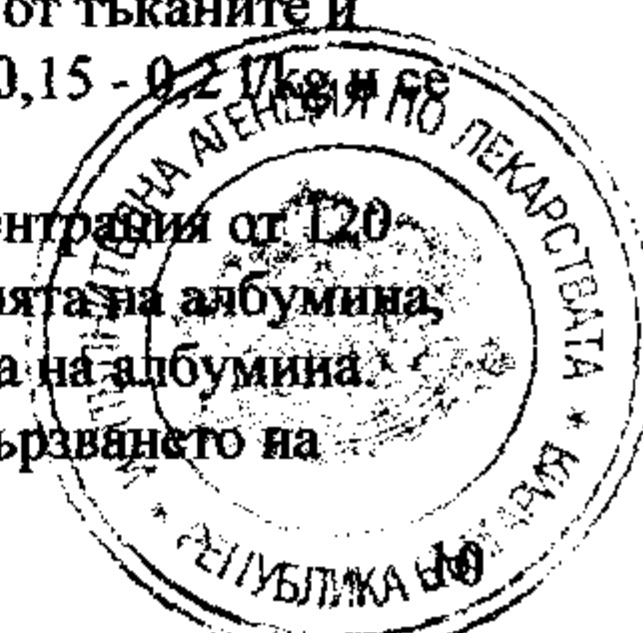
80-100% от погълнатата доза ацетилсалицилова киселина се абсорбира от стомашно-чревния тракт.

Разпределение

Ацетилсалициловата киселина бързо и екстензивно се разпределя в повечето от тъканите и телесните течности. Относителният обем на разпределение е приблизително 0,15 - 0,2 l/kg и се увеличава заедно с увеличаване на серумната концентрация на лекарството.

Приблизително 33% от лекарството се свързва с протеини при серумна концентрация от 120 µg/ml. Степента на белтъчно свързване на лекарството зависи от концентрацията на албумина, при здрави доброволци то намалява заедно с намаляването на концентрацията на албумина.

При бъбречна недостатъчност, по време на бременност и при новородени, свързването на



ацетилсалициловата киселина с плазмените протеини намалява не само в резултат на хипоалбуминемия, но и поради натрупване на ендогенни вещества, които изместват лекарството от местата му за свързване с протеините.

Биотрансформация

Ацетилсалициловата киселина се метаболизира частично по време на абсорбцията. Този процес се извършва под въздействието на естераза, главно в черния дроб, но също така и в кръвния серум, еритроцитите и синовиалната течност.

Салицилатите се свързват главно с глицин до салицилпикочна киселина и с глюкуронова киселина до салицилов фенолглюкуронид и салицилацил глюкуронид; само малка част от тях се хидроксилира до дихидроксибензоена киселина, 2,3-дихидроксибензоена киселина и 2,3,5-трихидроксибензоената киселина. При жените процесът на хидроксилиране е по-бавен (по-ниска активност на серумната естераза).

Елиминиране

Полуживотът на плазменото елиминиране на ацетилсалициловата киселина е около 2-3 часа. За разлика от други салицилати, нехидролизираната ацетилсалицилова киселина не се натрупва в кръвния серум при повторно приложение. Само около 1% от пероралната доза на ацетилсалициловата киселина се отделя с урината в нехидролизирана форма, а останалата част се екскретира под формата на салицилати и техните метаболити. При пациенти с нормална бъбречна функция, 80-100% от еднократната доза от лекарството се отделя с урината в рамките на 24-72 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на ацетилсалициловата киселина е добре документиран.

При проучвания върху животни салицилатите причиняват увреждане на бъбреците при високи дози, но не водят до други органични лезии. Ацетилсалициловата киселина е широко изследвана *in vitro* и *in vivo* за мутагенност; не са открити съществени доказателства за мутагенен потенциал. Същото важи и за изследванията за канцерогенност.

Салицилатите са показали тератогенни ефекти при изследвания върху животни и при няколко различни видове. След пренатална експозиция са описани са нарушения на имплантацията, ембриотоксичен и фетотоксичен ефект, както и увреждане на способността за учене в поколението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Целулоза на прах

Царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат (тип С)

Филмово покритие на таблетката:

Хипромелоза

Триетил цитрат

Симетиконова емулсия

Acryl-Eze White:

- Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)
- Талк
- Титанов диоксид



- Колоиден безводен силициев диоксид
- Натриев хидроген карбонат
- Натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви/PVC/PVDC блистери в картонени опаковки.

Видове опаковки: 30 или 60 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA

19, Pelplińska Street

83-200 Starogard Gdański, Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

