

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid acetilsalicilic Krka 75 mg comprimate gastrorezistente
Acid acetilsalicilic Krka 100 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține acid acetilsalicilic 75 mg sau 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

75 mg:	Lactoză monohidrat	45 mg per comprimat.
	Galben amurg (E110)	0,0006 mg per comprimat.

100 mg:	Lactoză monohidrat	60 mg per comprimat.
---------	--------------------	----------------------

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Acid acetilsalicilic Krka 75 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz cu diametrul de aproximativ 7,2 mm.

Acid acetilsalicilic Krka 100 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 8,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Prevenția secundară a infarctului miocardic.
- Prevenția morbidității cardiovasculare la pacienții cu angină pectorală stabilă.
- Antecedente de angină pectorală instabilă, cu excepția utilizării în timpul fazei acute.
- Prevenția ocluziei grefei după bypass aorto-coronarian (CABG).
- Angioplastie coronariană, cu excepția utilizării în timpul fazei acute.
- Prevenția secundară a accidentelor vasculare cerebrale ischemice tranzitorii (AIT) și a accidentelor vasculare cerebrale ischemice (AVC), cu condiția să fie excluse hemoragiile intracerebrale.

Acid acetilsalicilic Krka 75 mg nu este recomandat în situații de urgență. Utilizarea sa este restricționată în prevenția secundară din cadrul tratamentului cronic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Prevenția secundară a infarctului miocardic:

Doza recomandată este de 75-160 mg o dată pe zi.

Prevenția morbidității cardiovasculare la pacienți cu angină pectorală stabilă:

Doza recomandată este de 75-160 mg o dată pe zi.

Antecedente de angină pectorală instabilă, cu excepția utilizării în timpul fazei acute:

Doza recomandată este de 75-160 mg o dată pe zi.

Prevenția occluziei grefei după bypass aorto-coronarian (CABG):

Doza recomandată este de 75-160 mg o dată pe zi.

Angioplastie coronariană, cu excepția utilizării în timpul fazei acute:

Doza recomandată este de 75-160 mg o dată pe zi.

Prevenția secundară a accidentelor vasculare cerebrale ischemice tranzitorii (AIT) și a accidentelor vasculare cerebrale ischemice (AVC), cu condiția să fie excluse hemoragiile intracerebrale:

Doza recomandată este de 75-325 mg o dată pe zi.

Acid acetilsalicilic Krka nu trebuie folosit în doze mai mari cu excepția cazului în care este astfel recomandat de către un medic, iar doza nu trebuie să depășească 325 mg pe zi.

Pentru stabilirea dozelor trebuie luate în considerare ghidurile naționale și locale de tratament.

Pacienți vârstnici

În general, acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu precauție la pacienți vârstnici care sunt mai predispuși la reacții adverse. În absența insuficienței renale sau hepatice severe, este recomandată doza uzuală (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul trebuie revizuit periodic.

Copii și adolescenți

Acidul acetilsalicilic nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 16 ani, cu excepția recomandărilor medicale în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu o cantitate suficientă de lichide (1/2 pahar cu apă). Datorită învelișului gastrorezistent, comprimatele nu trebuie zdrobite, rupte sau mestecate, deoarece învelișul previne efectul iritant asupra intestinului.

Durata tratamentului:

Medicamentul este destinat tratamentului de lungă durată, cu doza minimă eficientă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la inhibitorii prostaglandin-sintetazei (de exemplu, unii pacienți cu astm bronșic pot prezenta o criză acută sau pot leșina) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Ulcer gastro-duodenal activ sau antecedente de ulcer gastro-duodenal recurent și/sau hemoragie gastrică/intestinală, sau alte tipuri de sângerare cum sunt hemoragiile vasculare cerebrale.
- Diateză hemoragică; tulburări de coagulare cum sunt hemofilia și trombocitopenia.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă.

- Insuficiență cardiacă severă.
- Doze peste 100 mg pe zi în al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Metotrexat utilizat în doze peste 15 mg pe săptămână (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acid acetilsalicilic Krka nu este adecvat pentru utilizare ca antiinflamator/analgezic/antipiretic.

Este recomandat pentru utilizare la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârstă mai mică de 16 ani, cu excepția situațiilor în care beneficiile așteptate depășesc riscurile. Acidul acetilsalicilic poate contribui la apariția sindromului Reye la unii copii.

Există un risc crescut de hemoragie și prelungire a timpului de sângerare în special în timpul sau după intervențiile chirurgicale (chiar și în cazul unor proceduri minore, de exemplu extracții dentare). Trebuie utilizat cu precauție înainte de intervențiile chirurgicale, inclusiv extracții dentare. Poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului.

Acid acetilsalicilic Krka nu este recomandat în timpul menoragiei deoarece poate crește sângerarea menstruală.

Acid acetilsalicilic Krka trebuie utilizat cu precauție în cazuri de hipertensiune arterială necontrolată terapeutic și când pacienții au antecedente de ulcer gastric sau duodenal sau cu episoade hemoragice sau urmează tratament cu anticoagulante.

Pacienții trebuie să anunțe medicul despre orice simptome particulare care indică o hemoragie . Dacă apare ulcerul sau hemoragia gastrointestinală, tratamentul trebuie întrerupt.

Acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu funcție renală sau hepatică moderat afectată (și este contraindicat dacă funcția renală sau hepatică este sever afectată) sau la pacienți deshidratați, deoarece utilizarea AINS poate afecta funcția renală. Testele pentru funcția hepatică trebuie efectuate periodic la pacienți care prezintă insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Acidul acetilsalicilic poate provoca bronhospasm și crize de astm bronșic sau alte reacții de hipersensibilitate. Factorii de risc sunt astmul bronșic diagnosticat, febra fânului, polipoza nazală sau bolile respiratorii cronice. De asemenea, această atenționare este valabilă la pacienții care prezintă reacții alergice la alte substanțe (de exemplu, cu reacții cutanate, mâncărimi sau urticarie).

În asociere cu utilizarea de acid acetilsalicilic au fost raportate rar reacții cutanate grave, inclusiv sindrom Steven-Johnson, (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Acid acetilsalicilic Krka trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, leziunilor mucoaselor sau la orice alt semn de hipersensibilitate.

Pacienții vârstnici sunt în mod special susceptibili la efectele adverse ale AINS, care includ acidul acetilsalicilic, îndeosebi sângerarea sau perforația gastrointestinală, care poate fi letală (vezi pct. 4.2). În cazul în care este necesar tratament prelungit, pacienții trebuie monitorizați periodic.

Tratamentul concomitent cu Acid acetilsalicilic Krka și alte medicamente care influențează hemostaza (de exemplu anticoagulante precum warfarina, trombolitice și antiagregante antiplachetare, medicamente antiinflamatoare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) nu este recomandat, fiind administrat numai în indicații stricte, deoarece acestea pot crește riscul de hemoragie (vezi pct. 4.5). Dacă tratamentul concomitent nu poate fi evitat, se recomandă supravegherea atentă a pacientului pentru semne de sângerare.

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care pot crește riscul de ulcerare, cum sunt corticosteroizi cu administrare orală, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și deferasirox (vezi pct 4.5).

Acidul acetilsalicilic administrat în doze mici reduce excreția acidului uric. Din cauza acestui fapt, pacienții care au tendința de a avea o excreție redusă de acid uric pot prezenta crize acute de gută (vezi pct. 4.5).

Acid acetilsalicilic Krka trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Riscul efectului hipoglicemiant al medicamentelor de tip sulfoniluree și insulină poate fi potențat în cazul asocierii cu Acid acetilsalicilic Krka luat în supradoză (vezi pct 4.5).

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acid acetilsalicilic Krka 75 mg conține lac de aluminiu galben amurg (E110), care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri medicamentoase contraindicate

Metotrexat (utilizat în doze > 15 mg pe săptămână):

Asocierea metotrexat cu acid acetilsalicilic crește toxicitatea hematologică a metotrexat ca urmare a scăderii clearance-ului renal al metotrexat de către acidul acetilsalicilic. Prin urmare, asocierea metotrexat (în doze > 15 mg pe săptămână) cu Acid acetilsalicilic Krka este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Asocieri medicamentoase nerecomandate

Medicamente uricozurice, de exemplu probenecid, sulfinpirazonă

Salicilații au efect contrar uricozuricelor probenecid și sulfinpirazonă. Asocierea acestor medicamente trebuie evitată.

Asocieri medicamentoase care necesită precauții la utilizare sau care trebuie luate în considerare

Anticoagulante și trombolitice, de exemplu derivați cumarinici precum warfarină, heparină, alteplază

Risc crescut de sângerare ca urmare a inhibării funcției trombocitelor, leziuni ale mucoasei duodenale și deplasarea anticoagulantelor orale de pe situsurile de legare ale proteinelor plasmatic. Timpul de sângerare trebuie monitorizat (vezi pct. 4.4).

În mod special la pacienții cu accident vascular cerebral acut nu trebuie inițiat tratament cu acid acetilsalicilic în primele 24 ore după tratamentul cu alteplază. Utilizarea concomitentă nu este recomandată.

Antiagregante plachetare (de exemplu clopidogrel, ticlopidină, dipiridamol și cilostazol) și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS; cum sunt sertralină sau paroxetină)

Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

Antidiabetice, de exemplu sulfoniluree și insulină

Salicilații pot crește efectul hipoglicemiant al medicamentelor antidiabetice. Astfel, ajustarea dozei medicamentului antidiabetic, prin reducerea acesteia, poate fi adecvată când sunt utilizate concomitent doze mari de salicilați. Este recomandată monitorizarea susținută a glicemiei.

Digoxină și litiu

Acidul acetilsalicilic afectează excreția renală a digoxinei și litiului, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei și litiului la începerea și încheierea tratamentului cu acid acetilsalicilic. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

Diuretice și antihipertensive

AINS pot scădea efectele antihipertensive ale diureticelor și ale altor medicamente antihipertensive. Tensiunea arterială trebuie monitorizată strict. Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu crește riscul de insuficiență renală acută în asociere cu doze ridicate de AAS (acid acetilsalicilic).

Diuretice de ansă: risc de insuficiență renală acută ca urmare a reducerii filtrării glomerulare prin scăderea sintezei renale de prostaglandine. Se recomandă hidratarea pacientului și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului. În cazul asocierii cu verapamil timpul de sângerare trebuie monitorizat.

Inhibitori ai anhidrazei carbonice (acetazolamidă)

Administrarea concomitentă poate duce la acidoză severă și toxicitate crescută la nivelul sistemului nervos central.

Corticosteroizi sistemici

Riscul de ulcerare și sângerare gastrointestinală poate fi crescut când acidul acetilsalicilic este administrat concomitent cu corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

Metotrexat (utilizat în doze < 15 mg pe săptămână):

Administrarea metotrexat cu acid acetilsalicilic poate crește toxicitatea hematologică a metotrexat ca urmare a scăderii clearance-ului renal al metotrexat de către acidul acetilsalicilic. În primele săptămâni de administrare concomitentă trebuie verificată săptămânal hemoleucograma cu formulă. Chiar și în cazul funcției renale moderat afectate, precum și în cazul pacienților mai în vârstă, trebuie efectuată o monitorizare atentă.

Alte AINS

Risc crescut de ulcerări și sângerare gastrointestinală ca urmare a efectelor sinergice.

Ibuprofen

Datele din studiile experimentale sugerează că ibuprofen poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare când sunt utilizate în asociere. Cu toate acestea, caracterul limitat al acestor date și incertitudinea privitoare la extrapolarea datelor obținute *ex vivo* la situații clinice au împiedicat stabilirea unor concluzii ferme cu privire la utilizarea regulată de ibuprofen și nu se anticipează efecte clinice relevante în cazul utilizării ocazionale (vezi pct. 5.1).

Metamizol

Metamizol poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când sunt administrate concomitent. Prin urmare, această combinație trebuie utilizată cu prudență la pacienții care utilizează acid acetilsalicilic în doze mici pentru efect cardioprotector.

Ciclosporină, tacrolimus

Utilizarea concomitentă de AINS și ciclosporină sau tacrolimus poate crește efectul nefrototoxic al ciclosporinei și tacrolimus. Funcția renală trebuie monitorizată în cazul utilizării concomitente a acestor medicamente cu acidul acetilsalicilic.

Valproat

Acidul acetilsalicilic a fost raportat că reduce legarea valproatului de albumina serică, crescând astfel concentrațiile plasmatice ale valproatului liber la starea de echilibru.

Fenitoină

Salicilații scad legarea fenitoină de albumina serică. Acest lucru poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice totale de fenitoină, dar crește fracția de fenitoină liberă. Concentrația plasmatică a fenitoină nelegate și, prin urmare, efectul terapeutic nu par să fie semnificativ modificate.

Alcool

Administrarea concomitentă de alcool etilic și acid acetilsalicilic crește riscul de sângerare gastrointestinală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Doze mici (până la 100 mg pe zi):

Studiile clinice indică faptul că utilizarea unor doze de până la 100 mg pe zi pentru indicații obstetricale limitate, sub monitorizare de specialitate, pare a fi sigură.

Doze între 100 - 500 mg pe zi:

Nu există experiență clinică suficientă în ceea ce privește utilizarea dozelor de peste 100 mg pe zi până la 500 mg pe zi. Prin urmare, recomandările de mai jos pentru doze de 500 mg pe zi și mai mari se aplică, de asemenea, și pentru dozele cuprinse în acest interval.

Doze de 500 mg pe zi și mai mari:

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan, malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de apariție a malformațiilor cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5 %. Se apreciază că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine crește numărul de pierderi pre- și post-implantare și letalitatea embrion-fetală. În plus, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză, s-a raportat incidență crescută a diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare. În primul și al doilea trimestru de sarcină acidul acetilsalicilic nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. În cazul în care acidul acetilsalicilic este utilizat de către o femeie care încearcă să conceapă un copil, sau care se află în primul sau al doilea trimestru de sarcină, doza și durata tratamentului trebuie să fie cât mai reduse.

În ultimul trimestru de sarcină toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală care poate evolua la insuficiență renală cu oligohidramnios;

Mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, pot fi expuși la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici.
- inhibarea contracțiilor uterine cu întârzierea nașterii sau prelungirea travaliului.

În consecință, acidul acetilsalicilic la doze de 100 mg pe zi și mai mari este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Cantități mici de salicilați și metaboliții lor se elimină în laptele matern. Deoarece până în prezent nu au fost raportate reacții adverse la sugar, utilizarea pe termen scurt a dozelor recomandate nu necesită întreruperea alăptării. În cazul utilizării pe termen lung și/sau administrării unor doze mai mari, alăptarea trebuie întreruptă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu privire la efectul Acid acetilsalicilic Krka asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pe baza proprietăților farmacodinamice ale acidului acetilsalicilic și a reacțiilor adverse, nu este de așteptat nicio influență asupra reactivității și capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Tendință crescută la sângerare		Trombocitopenie, granulocitoză, anemie aplastică	Cazuri de sângerare prelungită precum epistaxis, gingivoragie. Simptomele pot persista pentru o perioadă de 4–8 zile după întreruperea administrării de acid acetilsalicilic. Ca urmare poate exista un risc crescut de sângerare în timpul procedurilor chirurgicale. Sângerări gastrointestinale manifeste (hematemeză, melenă) sau oculte, cu anemie feriprivă (mai frecvente la doze mai mari).
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate, angioedem, edem alergic, reacții anafilactice până la șoc anafilactic	
Tulburări metabolice și de nutriție				Hiperuricemie, hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos			Hemoragie intracraniană	Cefalee, vertij
Tulburări acustice și vestibulare				Hipoacuzie, tinitus
Tulburări vasculare			Vasculită hemoragică	

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Rinită, dispnee	Bronhospasm, crize de astm bronșic	
Tulburări gastrointestinale	Dispepsie, greață, vărsături, diaree		Hemoragie gastrointestinală gravă	Ulcer gastric sau ulcer duodenal și perforație
Tulburări hepatobiliare			Sindrom Reye	Insuficiență hepatică, creșterea enzimelor hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie	Sindrom Steven-Johnson, sindrom Lyell, purpură, eritem nodos, eritem polimorf	
Tulburări renale și ale căilor urinare				Disfuncție renală, insuficiență renală acută
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Menoragie	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 e-mail: adr@anm.ro
 Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Deși sunt implicate variații interindividuale considerabile, se poate considera că doza toxică este aproximativ 200 mg/kg la adulți și 100 mg/kg la copii. Doza letală de acid acetilsalicilic este 25-30 grame. Concentrații plasmatice de salicilat mai mari de 300 mg/l indică intoxicație. Concentrațiile plasmatice mai mari de 500 mg/l la adulți și 300 mg/l la copii determină, în general, toxicitate gravă. Supradozajul poate fi nociv la pacienții vârstnici și în mod special la copii mici (supradozajul terapeutic sau, mai frecvent, intoxicațiile accidentale pot fi letale).

Simptomele intoxicației moderate

Tinitus, tulburări de auz, cefalee, vertij, confuzie și simptome gastrointestinale (greață, vărsături și dureri abdominale).

Simptomele intoxicației grave

Simptomele sunt legate de perturbarea gravă a echilibrului acido-bazic. În primă instanță apare hiperventilația, care duce la alcaloză respiratorie. Acidoza respiratorie rezultă ca urmare a suprimării centrului respirator. În plus, ca urmare a prezenței salicilatului apare acidoza metabolică. Deoarece cel mai adesea intoxicația la copiii mici nu este observată până când aceștia ajung în fază avansată, ei se prezintă, de obicei, în stadiul de acidoză.

În plus, pot apărea următoarele simptome: hipertermie și transpirație, ducând la deshidratare, senzație de neliniște, convulsii, halucinații și hipoglicemie. Deprimarea sistemului nervos central poate duce la comă, colaps cardiovascular sau stop respirator.

Abordarea terapeutică

Dacă a fost ingerată o doză toxică, este necesară internarea în spital. În caz de intoxicație moderată, trebuie încercată inducerea vărsăturilor la pacient.

Dacă nu se obțin rezultate, se poate încerca lavajul gastric în prima oră după ingestia unei cantități importante de medicament. Ulterior, se administrează cărbune activat (adsorbant) și sulfat de sodiu (laxativ).

Carbunele activat poate fi administrat în doză unică (50 g pentru adulți, 1 g/kg greutate corporală pentru copii cu vârsta până la 12 ani).

Alcalinizarea urinei (250 mmol NaHCO_3 , timp de trei ore) cu verificarea repetată a pH-ului urinar.

În intoxicația severă, este preferabilă hemodializa.

Celelalte simptome vor trebui să fie tratate simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antitrombotici, antiagregante plachetare, exclusiv heparină, cod ATC: B01AC06.

Mecanism de acțiune

Acidul acetilsalicilic inhibă activarea trombocitară blocând ciclooxygenaza plachetară prin acetilare, inhibând astfel sinteza tromboxanului A_2 , substanță cu activitate fiziologică eliberată de trombocite și care joacă un rol în complicațiile apărute la nivelul leziunilor de ateromatoză.

Inhibarea sintezei de TXA_2 este ireversibilă, deoarece trombocitele anucleate nu au capacitatea să sintetizeze proteine, implică o nouă ciclooxygenază în locul celei care a fost acetilată de către acidul acetilsalicilic.

Efecte farmacodinamice

Administrarea de doze repetate de la 20 la 325 mg implică o inhibare a activității enzimice cuprinsă între 30 și 95%.

Datorită naturii ireversibile a legăturii, efectul persistă pe toată durata de viață a unui trombocit (7-10 zile). Efectul de inhibare nu se epuizează în timpul tratamentelor prelungite și activitatea enzimatică reîncepe treptat, pe măsură ce se reînnoiesc trombocitele în 24 până la 48 de ore după întreruperea tratamentului. Acidul acetilsalicilic determină prelungirea timpului de sângerare, în medie, cu aproximativ 50 până la 100%, dar pot fi observate variații individuale.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul, în cazul utilizării concomitente, poate inhiba efectul acidului acetilsalicilic administrat în doze mici asupra agregării plachetare.

Într-un studiu, în cazul în care o doză unică de ibuprofen de 400 mg a fost administrată cu 8 ore înainte și la 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (doză de 81 mg), s-a observat scăderea efectului acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau a agregării plachetare. Cu toate acestea, numărul limitat al acestor date și incertitudinile legate de extrapolarea datelor obținute *ex vivo* la situația clinică implică faptul că nu pot fi trase concluzii ferme cu privire la utilizarea regulată de ibuprofen și nu este considerat a fi probabil niciun efect clinic relevant în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, acidul acetilsalicilic este absorbit rapid și complet din tractul gastrointestinal. Locul principal de absorbție este intestinul subțire proximal. Cu toate acestea, o parte semnificativă din doză este deja hidrolizată la acid salicilic în peretele intestinal în timpul procesului de absorbție. Gradul de hidroliză este dependent de rata de absorbție.

După administrarea de Acid acetilsalicilic Krka comprimate gastrorezistente, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime de acid acetilsalicilic și acid salicilic sunt atinse după aproximativ 3,5 ore și, respectiv, 4,5 ore. În cazul în care comprimatele sunt administrate împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse cu aproximativ 3 ore mai târziu decât în condițiile de repaus alimentar.

Distribuție

Acidul acetilsalicilic precum și principalul său metabolit, acidul salicilic, se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, în principal de albumină, și sunt distribuite rapid în toate părțile corpului. Gradul de legare de proteinele plasmatice al acidului salicilic este strâns legat atât de concentrația plasmatică de acid salicilic cât și de albuminemie. Volumul de distribuție al acidului acetilsalicilic este de circa 0,16 l/kg corp. Acidul salicilic difuzează lent în lichidul sinovial, traversează bariera placentară și trece în laptele matern.

Metabolizare

Acidul acetilsalicilic este rapid metabolizat la acid salicilic, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 15-30 de minute. Acidul salicilic este ulterior transformat predominant în glicină și conjugați ai acidului glucuronic și urme de acid gentizic.

Cinetica eliminării acidului salicilic este dependentă de doză, deoarece metabolismul este limitat de capacitatea enzimelor hepatice. Astfel, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază și este de 2-3 ore după utilizarea de doze mici, de 12 ore după administrarea de doze analgezice obișnuite și de 15-30 ore după terapia cu doze terapeutice mari sau după intoxicație.

Eliminare

Acidul salicilic și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al acidului acetilsalicilic este bine documentat.

În studiile experimentale la animale, salicilații nu au provocat alte leziuni ale organelor, în afară de leziunile renale.

În studiile la șobolani, au fost observate fetotoxicitate și efecte teratogene în cazul utilizării de acid acetilsalicilic la doze materno-toxice. Relevanța clinică nu este cunoscută, deoarece dozele utilizate în studiile nonclinice sunt mult mai mari (de cel puțin 7 ori) decât dozele maxime recomandate în indicațiile cardiovasculare vizate.

Acidul acetilsalicilic a fost investigat pe scară largă cu privire la efectele mutagene și carcinogene. Rezultatele per ansamblu din studiile efectuate la șoareci și șobolani nu prezintă semne relevante pentru orice tip de efecte mutagene sau carcinogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetilsalicilic Krka 75 mg

Nucleu

lactoză monohidrat

celuloză microcristalină

dioxid de siliciu coloidal anhidru

amidon din cartof

Film

talc
triacetină
copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30%
laurilsulfat de sodiu*
polisorbat 80*
alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
dioxid de titan (E171)
macrogol 3350 (E1521)
carmin (E120)
galben amurg FCF (E110)

Acid acetilsalicilic Krka 100 mg

Nucleu

lactoză monohidrat
celuloză microcristalină
dioxid de siliciu coloidal anhidru
amidon din cartof

Film

talc
triacetină
copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30%
laurilsulfat de sodiu*
polisorbat 80*

*Poate conține laurilsulfat de sodiu și polisorbat 80.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

75 mg:

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

100 mg:

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (PVC/Aluminiu)

Mărimi de ambalaj:

Cutii cu blistere: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 și 168 (numai pentru 100 mg) comprimate gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15002/2023/01-08

15003/2023/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Februarie 2017

Data reînnoirii autorizației – mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023.