

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acard PRO, 100 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 100 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Białe, owalne tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba niedokrwienna serca oraz wszelkie sytuacje kliniczne, w których celowe jest hamowanie agregacji płytek krwi:

- zapobieganie zawałowi serca u osób z dużym ryzykiem,
- świeży zawał serca lub podejrzenie świeżego zawału serca,
- po przebytych epizodach niestabilnej choroby wieńcowej,
- prewencja wtórna u osób po przebytych zawałach serca,
- stan po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych, angioplastyce wieńcowej,
- zapobieganie napadom przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) i niedokrwiennego udaru mózgu u pacjentów z TIA,
- po przebytych udarach niedokrwinnym mózgu u pacjentów z TIA,
- u osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych,
- zapobieganie zakrzepicy naczyń wieńcowych u pacjentów z mnogimi czynnikami ryzyka,
- zapobieganie zakrzepicy żyłnej i zatorowi płuc u pacjentów długotrwale unieruchomionych, np. po dużych zabiegach chirurgicznych jako uzupełnienie innych sposobów profilaktyki.

Decyzję o rozpoczęciu leczenia kwasem acetylosalicylowym i stosowanej dawce powinien podjąć lekarz.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletka dojelitowa produktu Acard PRO ma otoczkę i nie rozpada się w żołądku, przez co zmniejsza się drażniące działanie kwasu acetylosalicylowego na błonę śluzową żołądka.

Tabletki dojelitowe należy przyjmować po posiłku - połykać w całości.

Uwaga: w ostrym zawałach serca lub podejrzeniu ostrego zawału serca tabletki dojelitowe mogą być stosowane, gdy nie jest dostępny kwas acetylosalicylowy w tabletkach niepowlekanych.

W takim przypadku tabletki dojelitowe należy bardzo dokładnie rozgryźć, aby przyspieszyć wchłanianie.

- Zapobieganie zawałowi serca u osób z dużym ryzykiem:
Zwykle 1 tabletką dojelitową (100 mg) na dobę.
- Świeży zawał serca lub podejrzenie świeżego zawału serca:
Jednorazowo 3 tabletki dojelitowe (300 mg). Tabletki dojelitowe należy bardzo dokładnie rozgryźć, aby przyspieszyć wchłanianie!
- Po przebytych epizodach niestabilnej choroby wieńcowej, prewencja wtórna u osób po przebytych zawałach serca:
Zwykle 1 tabletką dojelitową (100 mg) na dobę.
- Stan po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych, angioplastyce wieńcowej:
Zwykle 1 tabletką dojelitową (100 mg) na dobę.
- Zapobieganie napadom przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) i niedokrwiennego udaru mózgu u pacjentów z TIA (ang. *TIA – transient ischaemic attacks*):
Zwykle 1 tabletką dojelitową (100 mg) na dobę.
- Po przebytych udarach niedokrwinnym mózgu u pacjentów z TIA:
Zwykle 1 tabletką dojelitową (100 mg) na dobę.
- U osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych:
Zwykle 1 tabletką dojelitową (100 mg) na dobę.
- Zapobieganie zakrzepicy naczyń wieńcowych u pacjentów z mnogimi czynnikami ryzyka:
Zwykle 1 tabletką dojelitową (100 mg) na dobę.
- Zapobieganie zakrzepicy żyłnej i zatorowi płuc u pacjentów długotrwale unieruchomionych, np. po dużych zabiegach chirurgicznych jako uzupełnienie innych sposobów profilaktyki:
Od 1 do 2 tabletek dojelitowych (od 100 mg do 200 mg) na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Acard PRO nie należy stosować:

- w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, inne salicylany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów ze skazą krwotoczną,
- u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca;
- u pacjentów z napadami tzw. astmy aspirynowej w wywiadzie, wywołanymi podaniem salicylanów lub substancji o podobnym działaniu, szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych;
- jednocześnie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych (patrz punkt 4.5);
- w ostatnim trymestrze ciąży;
- u pacjentów z dną moczaniową;
- u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
- u dzieci i młodzieży w wieku do 16 lat w przebiegu infekcji wirusowych ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a – rzadko występującej, ale ciężkiej choroby powodującej uszkodzenie wątroby i mózgu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie:

- w pierwszym i drugim trymestrze ciąży;
- w okresie karmienia piersią;
- w przypadku nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne lub inne substancje alergizujące;
- podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych;
- podczas jednoczesnego stosowania ibuprofenu, który może wpływać na działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego;
- u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek;
- u pacjentów z chorobą wrzodową lub krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Kwas acetylosalicylowy może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inne substancje alergizujące wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Kwas acetylosalicylowy może powodować skurcz oskrzeli i wywoływać napady astmy lub inne reakcje nadwrażliwości. Czynniki ryzyka obejmują: astmę oskrzelową, przewlekłe choroby układu oddechowego, katar sienny z polipami błony śluzowej nosa. Ostrzeżenie to odnosi się także do pacjentów wykazujących reakcje alergiczne (np. odczyny skórne, świąd, pokrzywka) na inne substancje.

U pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień (hemofilia, niedobór witaminy K), przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (np. pochodne kumaryny lub heparynę – z wyjątkiem leczenia heparyną w małych dawkach) zastosowanie kwasu acetylosalicylowego należy rozważyć, uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści.

Należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, ponieważ może się uczynić choroba wrzodowa oraz mogą wystąpić krwawienia z przewodu pokarmowego.

Kwas acetylosalicylowy, ze względu na działanie antyagregacyjne, może powodować wydłużenie czasu krwawienia podczas lub po zabiegach chirurgicznych (włącznie z niewielkimi zabiegami, np. ekstrakcją zęba). Nie należy podawać kwasu acetylosalicylowego na 5 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, zwłaszcza okulistycznym i otologicznym.

Produkt leczniczy Acard PRO zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Częstość występowania interakcji kwasu acetylosalicylowego stosowanego w małych dawkach nie jest dokładnie poznana. Większość dotychczas opisanych interakcji dotyczy podawania kwasu acetylosalicylowego w dawkach konwencjonalnych, tj. od 1 g do 3 g na dobę.

Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z kwasem acetylosalicylowym:

- metotreksat w dawkach 15 mg na tydzień lub większych
Nasilenie toksycznego działania metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza - patrz punkt 4.3).

Interakcje wymagające zachowania szczególnej ostrożności:

- metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień
Zwiększenie toksycznego działania metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza).

- ibuprofen

Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek ASA na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Z uwagi jednak na ograniczenia wspomnianych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

- leki przeciwzkrzepowe, np. pochodne kumaryny, heparyna

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekami przeciwzkrzepowymi może powodować nasilenie działania przeciwzkrzepowego: zwiększone ryzyko wydłużenia czasu krwawienia i krwotoków, wynikające z wypierania leków przeciwzkrzepowych z ich połączeń z białkami osocza oraz właściwości antyagregacyjnych kwasu acetylosalicylowego.

- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny powoduje zwiększone ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego z powodu działania synergicznego.

- inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym salicylany w dużych dawkach (≥ 3 g na dobę). Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych z kwasem acetylosalicylowym zwiększa ryzyko wystąpienia uszkodzeń błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy i krwawień z przewodu pokarmowego oraz uszkodzenia nerek, na skutek synergicznego działania tych leków.

- leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem, np. benzbromaron, probenecyd
Kwas acetylosalicylowy stosowany jednocześnie z lekami nasilającymi wydalanie kwasu moczowego, powoduje osłabienie działania leków przeciwdmawnych (konkurencja w procesie wydalania kwasu moczowego przez kanaliki nerkowe).

- digoksyna

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z digoksyną powoduje zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu, wynikające ze zmniejszonego wydalania digoksyny przez nerki.

- leki przeciw cukrzycowe, np. insulina, pochodne sulfonilomocznika

Ze względu na właściwości hipoglikemizujące oraz wypieranie pochodnych sulfonilomocznika z połączeń z białkami osocza kwas acetylosalicylowy nasila działanie leków przeciw cukrzycowych.

- leki trombolityczne lub inne leki hamujące agregację płytek krwi, np. tyklopidyna, stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym mogą powodować zwiększone ryzyko wydłużenia czasu krwawienia i krwotoków.

- leki moczopędne stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w dawkach 3 g na dobę i większych – osłabienie działania moczopędnego poprzez zatrzymanie sodu i wody w organizmie na skutek zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, spowodowanej zmniejszoną syntezą prostaglandyn w nerkach. Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie ototoksyczne furosemidu.

- glikokortykosteroidy systemowe, z wyjątkiem hydrokortyzonu stosowanego jako terapia zastępcza w chorobie Addisona, stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym - zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz zmniejszenie stężenia salicylanów w osoczu w trakcie korykoterapii i zwiększenie ryzyka przedawkowania salicylanów po zakończeniu przyjmowania glikokortykosteroidów.

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w dawkach 3 g na dobę i większych - zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, wynikające z hamowania produkcji prostaglandyn, działających rozszerzająco na naczynia krwionośne.

- kwas walproinowy

Kwas acetylosalicylowy zwiększa toksyczność kwasu walproinowego, poprzez wypieranie go z połączeń z białkami osocza. Kwas walproinowy nasila działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego ze względu na synergiczne działanie antyagregacyjne obu leków.

- cyklosporyna, takrolimus

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i cyklosporyny lub takrolimusa może spowodować zwiększenie działania nefrotoksycznego tych substancji. Zaleca się monitorowanie czynności nerek.

- metamizol

Jednoczesne stosowanie metamizolu z kwasem acetylosalicylowym może zmniejszać działanie hamujące kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. Z tego względu metamizol należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy w małych dawkach w celu ochronnego działania na układ sercowo-naczyniowy.

- alkohol

Alkohol może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, tj. owrzodzenie błony śluzowej lub krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na to, że stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży zwiększa ryzyko poronienia, występowania wad wrodzonych serca i wytrzewień wrodzonych. Całkowite ryzyko wystąpienia wrodzonych wad sercowo-naczyniowych zwiększa się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i długością okresu leczenia.

U zwierząt po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn zaobserwowano zwiększone ryzyko obumarcia zapłodnionego jaja w okresie przed i po zagnieżdżeniu się w macicy oraz zwiększone ryzyko obumarcia zarodka lub płodu. Dodatkowo, u zwierząt, po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, donoszono o zwiększonej liczbie przypadków różnych wad rozwojowych, w tym wad sercowo-naczyniowych.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Kwas acetylosalicylowy nie powinien być stosowany u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W razie stosowania kwasu acetylosalicylowego przez kobiety usiłujące zajść w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę leku przez jak najkrótszy czas.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować narażenie płodu na:

- działania toksyczne na układ krążenia i oddechowy (włącznie z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
- zaburzenia czynności nerek mogące prowadzić do niewydolności nerek i małowodzia.

W końcowym okresie ciąży wszystkie inhibitory prostaglandyn mogą spowodować narażenie matki i noworodka na:

- możliwość wydłużenia czasu krwawienia oraz działanie antyagregacyjne, które może ujawnić się nawet po zastosowaniu małych dawek;
- zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzącej do opóźnienia porodu lub przedłużenia akcji porodowej.

W konsekwencji kwas acetylosalicylowy w dawkach 100 mg na dobę lub wyższych jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Kwas acetylosalicylowy przenika w małych stężeniach do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego podczas karmienia piersią, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a u dziecka. W przypadku stosowania u kobiety karmiącej dużych dawek kwasu acetylosalicylowego może powodować zaburzenia czynności płytek krwi u dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>Zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia. Obserwowano krwawienia takie jak: krwotok okołoperacyjny, krwiaki, krwawienie z nosa, krwawienia z dróg moczowo-płciowych, krwawienia z dziąseł.</p> <p>Rzadko lub bardzo rzadko raportowano poważne krwawienia takie jak: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy (szczególnie u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i (lub) podczas równoczesnego podawania leków hemostatycznych), które w pojedynczych przypadkach mogą potencjalnie zagrażać życiu.</p> <p>Krwotok może prowadzić do ostrej lub przewlekłej niedokrwistości w wyniku krwotoku i (lub) niedokrwistości z niedoboru żelaza (na przykład w wyniku utajonych mikrokrwawień) z odpowiednimi objawami laboratoryjnymi i klinicznymi, takimi jak osłabienie, błądź, hypoperfuzja.</p>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p>Reakcje nadwrażliwości z odpowiednimi objawami laboratoryjnymi i klinicznymi, w tym: astma, odczyny skórne, wysypka, pokrzywka, obrzęk, świąd, zaburzenia serca i układu oddechowego.</p> <p>Bardzo rzadko: ciężkie reakcje alergiczne włączając wstrząs anafilaktyczny.</p>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Bardzo rzadko: hipoglikemia.</p>
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Zawroty głowy i szumy uszne, będące zazwyczaj objawami przedawkowania.</p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>Często: objawy niestrawności (zgaga, nudności, wymioty) i bóle brzucha.</p> <p>Rzadko: stany zapalne żołądka i jelit, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy bardzo rzadko prowadzące do krwotoków i perforacji charakteryzujące się odpowiednimi objawami klinicznymi i wynikami badań laboratoryjnych.</p>

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: przemijające zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko: zaburzenia czynności nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie u osób w podeszłym wieku i u małych dzieci wymaga szczególnej uwagi, gdyż może ono w tych grupach pacjentów prowadzić do zgonu.

Z uwagi na niewielką dawkę kwasu acetylosalicylowego, przypadkowe przedawkowanie produktu Acard PRO jest mało prawdopodobne.

Celowe zażycie znacznej liczby tabletek może doprowadzić do wytworzenia się stężeń toksycznych we krwi, które mogą pojawiać się z opóźnieniem nawet do 12 godzin.

Przyjęcie znacznej ilości tabletek dojelitowych zawierających otoczkę może doprowadzić do powstania w żołądku agregatu złożonego ze sklejonych tabletek, trudnego do usunięcia.

Objawy

Objawami przedawkowania są zwykle: szumy uszne, hiperwentylacja, gorączka, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia, bóle i zawroty głowy, stan splątania, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej, hipoglikemia, wykwity skórne.

W przypadku ostrego przedawkowania mogą wystąpić: delirium, drżenie, duszność, nadmierna potliwość, pobudzenie, śpiączka.

Leczenie

Postępowanie lecznicze polega na zmniejszeniu wchłaniania produktu leczniczego poprzez usunięcie zawartości żołądka (wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka – jeśli od połknięcia tabletek nie upłynęła jedna godzina), przyspieszeniu wydalania produktu leczniczego, monitorowaniu równowagi wodno-elektrolitowej oraz unormowaniu temperatury ciała i czynności oddechowej.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe; inhibitory agregacji płytek krwi z wyłączeniem heparyny,
kod ATC: B01AC06

Kwas acetylosalicylowy jest nieodwracalnym inhibitorem cyklooksygenazy, enzymu powodującego syntezę prostaglandyn z kwasu arachidonowego. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe oraz przeciwbólowe.

Najważniejszym działaniem kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg jest hamowanie syntezy tromboksanu A₂, związku zwiększającego agregację płytek i kurczącego naczynia. Zahamowanie cyklooksygenazy płytek prowadzi do zmniejszenia ich zdolności do agregacji.

Agregacja płytek jest podstawowym procesem, od którego zależy stopniowe zwężenie się naczynia wieńcowego w przebiegu choroby niedokrwiennej serca. Osadzanie się agregatów płytkowych na zmienionym miażdżycowo odcinku naczynia prowadzi do powstania zakrzepów, stopniowo pogarszających perfuzję mięśnia sercowego aż do jego zawału.

Wyniki licznych badań kontrolowanych świadczą, że optymalne hamowanie cyklooksygenazy płytkowej w stosunku do naczyniowej można uzyskać stosując małe dawki kwasu acetylosalicylowego, tj. od 40 mg do 150 mg na dobę. Przypuszcza się, że niewielkie dawki kwasu acetylosalicylowego w tabletkach posiadających otoczkę, która zapobiega uwolnieniu substancji czynnej w żołądku, wytwarzają w krążeniu wrotnym stężenia, wystarczające do zahamowania cyklooksygenazy płytkowej, podczas gdy małe stężenia w krążeniu obwodowym zabezpieczają przed zbyt silnym zahamowaniem syntezy prostacykliny w ścianie naczyń oraz przed działaniami niepożądanymi.

Małe dawki kwasu acetylosalicylowego mogą więc działać skuteczniej od większych, powodując jednocześnie mniej działań niepożądanych.

Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek ASA na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków.

W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu ASA w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), odnotowano osłabienie wpływu ASA na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Z uwagi jednak na ograniczenia wspomnianych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie kwasu acetylosalicylowego z tabletek dojelitowych przebiega nieco inaczej w porównaniu z formami konwencjonalnymi. Rozpoczyna się po 3-6 godzinach od chwili podania leku, co dowodzi, że otoczka skutecznie blokuje rozpad produktu leczniczego w żołądku. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 6 godzinach.

Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym opóźnia wchłanianie produktu leczniczego, ale nie zmniejsza dostępności biologicznej kwasu acetylosalicylowego.

Kwas acetylosalicylowy wchłania się z przewodu pokarmowego w 80-100%.

Dystrybucja

Kwas acetylosalicylowy szybko i w znacznym stopniu rozmieszcza się w większości tkanek i płynów ustrojowych.

Względna objętość dystrybucji wynosi około 0,15-0,2 l/kg i zwiększa się wraz ze zwiększeniem stężenia leku w surowicy.

Około 33% leku wiąże się z białkami osocza jeśli stężenie wynosi 120 µg/ml.

Stopień wiązania leku z białkami zależy od stężenia albumin; u zdrowych osobników zmniejsza się wraz z zmniejszeniem się tego stężenia.

W przypadku niewydolności nerek, w okresie ciąży i u noworodków, wiązanie się kwasu acetylosalicylowego z białkami osocza zmniejsza się nie tylko z powodu hipoalbuminemii, ale także wskutek kumulowania się czynników endogennych, które wypierają produkt z wiązań z białkami.

Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy jest częściowo metabolizowany podczas wchłaniania. Proces ten zachodzi

pod wpływem esterazy, głównie w wątrobie, ale także w surowicy krwi, erytrocytach i w mazi stawowej.

Salicylany sprzęgają się głównie z glicyną do kwasu salicylurowego i z kwasem glukuronowym do glukuronianu salicylo-fenolowego i salicylo-acylowego; tylko niewielka ich część ulega hydroksylacji do kwasu gentyzynowego, kwasu 2,3-dihydroksybenzoesowego i 2,3,5-trihydroksybenzoesowego.

U kobiet proces hydroksylacji zachodzi wolniej (mniejsza aktywność esterazy w surowicy krwi).

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwasu acetylosalicylowego w osoczu wynosi około 2-3 godzin.

W przeciwieństwie do innych salicylanów, niezhydrolizowany kwas acetylosalicylowy nie kumuluje się w surowicy krwi po wielokrotnym podaniu.

Tylko około 1% doustnej dawki kwasu acetylosalicylowego wydalą się w moczu jako niezhydrolizowany lek, pozostała część wydalą się w postaci salicylanów i ich metabolitów.

U chorych z prawidłową czynnością nerek, 80-100% jednorazowej dawki produktu leczniczego wydalą się w moczu w ciągu 24-72 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone na zwierzętach z użyciem kwasu acetylosalicylowego nie wykazały działania rakotwórczego.

Przeprowadzone badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego.

W badaniach na zwierzętach kwas acetylosalicylowy wykazywał działanie teratogenne. Opisywano zaburzenia zagnieżdżenia się jaja, działanie embrio- i fetotoksyczne oraz trudności w uczeniu się u potomstwa, jeżeli lek został zastosowany przed porodem.

Kwas acetylosalicylowy hamował owulację u szczurów. Badania związane ze stosowaniem u ludzi, patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza proszek
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ C)

Otoczka:
Hypromelozę

Acryl-Eze White:
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu wodorowęglan
Sodu laurylosiarczan
Trietylu cytrynian
Symetykon emulsja

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30, 60, 90 lub 120 tabletek dojelitowych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28058

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.11.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.11.2023 r.