

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Carlagirin 100 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 100 mg kyseliny acetylsalicylové.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílá až téměř bílá, kulatá tableta čockovitého tvaru, na jedné straně s půlicí rýhou, průměr 7 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Carlagirin je indikován u dospělých:

- k léčbě nestabilní anginy pectoris – jako součást standardní terapie
- k léčbě akutního infarktu myokardu – jako součást standardní terapie
- jako prevence reinfarktu
- po arteriálních cévně chirurgických nebo intervenčních výkonech (např. po aortokoronárním venózním bypassu (ACVB), při perkutánní transluminální koronární angioplastice (PTCA))
- jako prevence tranzitorní ischemické ataky (TIA) nebo mozkového infarktu po předchozích příznacích.

Upozornění: Carlagirin není určen k terapii bolestivých stavů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **Nestabilní angina pectoris**

Denní dávka je 100–300 mg kyseliny acetylsalicylové. Pro lepší toleranci je doporučena jako denní dávka 1 tableta Carlagirinu, což odpovídá 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

##### **Akutní infarkt myokardu**

Denní dávka je 100 mg kyseliny acetylsalicylové. Proto je doporučená denní dávka 1 tableta Carlagirinu, což odpovídá 100 mg kyseliny acetylsalicylové. Pro léčbu akutního infarktu myokardu by měla být první tableta žvýkána.

##### **Prevence reinfarktu**

Doporučená denní dávka je 3 tablety Carlagirinu, což odpovídá 300 mg kyseliny acetylsalicylové.

**Po arteriálních cévně chirurgických nebo intervenčních výkonech** (např. po ACVB, během PTCA) Denní dávka je 100–300 mg kyseliny acetylsalicylové. Pro lepší toleranci se doporučuje denní dávka 1 tableta Carlagirinu, což odpovídá 100 mg kyseliny acetylsalicylové. Nejlepší doba zahájení léčby přípravkem Carlagirin po ACVB je 24 hodin po operaci.

#### **Prevence tranzitorní ischemické ataky a mozkového infarktu po předchozích příznacích**

Denní dávka je 100–300 mg kyseliny acetylsalicylové. Pro lepší toleranci se doporučuje denní dávka 1 tableta Carlagirinu, což odpovídá 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

#### *Starší pacienti*

Obecně má být kyselina acetylsalicylová podávána s opatrností u starších pacientů, kteří mají větší sklon k výskytu nežádoucích účinků. Doporučuje se obvyklá dávka jako u dospělých, pokud pacient nemá závažnou renální nebo hepatální insuficienci (viz body 4.3 a 4.4). Léčba má být v pravidelných intervalech kontrolována.

#### *Pediatrická populace*

Kyselina acetylsalicylová se nemá podávat dětem a dospívajícím do 16 let s výjimkou případů určených lékařem, kdy výhody léčby převáží možná rizika (viz bod 4.4).

#### *Poruchy funkce ledvin a jater*

Kyselina acetylsalicylová by měla být používána s opatrností u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater (kontraindikováno v případě závažné poruchy, viz body 4.3 a 4.4).

#### Způsob podání

Tablety se spolknou celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívají se po jídle.

Pro léčbu akutního infarktu myokardu by měla být první tableta žvýkaná.

### **4.3 Kontraindikace**

Carlagirin se nesmí užívat v těchto případech:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- hypersenzitivita na jiné salicyláty
- při předchozím výskytu astmatu, které bylo indukováno požitím salicylátů či látek s obdobným účinkem, zejména nesteroidními protizánětlivými léky
- gastrointestinální vředy včetně chronického nebo opakujícího se vředového onemocnění v anamnéze nebo gastrointestinálním krvácení v anamnéze nebo při jiném druhu krvácení, jako jsou cerebrovaskulární krvácení v anamnéze
- hemoragická diatéza, poruchy koagulace, jako je hemofilie a trombocytopenie
- dna
- závažná porucha funkce ledvin
- závažná jaterní insuficience
- závažné srdeční selhání
- v kombinaci s methotrexátem v dávkách  $\geq 15$  mg/týden (viz bod 4.5)
- dávky  $> 100$  mg/den během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.6)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Kyselina acetylsalicylová by měla být používána s opatrností v následujících případech:

- hypersenzitivita na analgetika, protizánětlivé léky nebo antirevmatika nebo jiné alergie
- souběžná léčba antikoagulancii (viz bod 4.5)
- středně závažné poškození funkce jater
- u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s poruchou centrální cirkulace (jako je renovaskulární onemocnění, městnavé srdeční selhání, deplece objemu, závažná chirurgická intervence, sepsa nebo masivní krvácení), protože kyselina acetylsalicylová může dále zvyšovat riziko poškození funkce ledvin a potencovat rozvoj akutního selhání ledvin
- 1. a 2. trimestr těhotenství
- kojení

U pacientů se závažným nedostatkem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy může kyselina acetylsalicylová vyvolat hemolýzu nebo hemolytickou anemii. Faktory, které mohou zvýšit riziko hemolýzy, jsou např. vysoké dávky, horečka nebo akutní infekce.

Ibuprofen může interferovat s inhibičním účinkem kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček. Pacienti by měli informovat lékaře, že užívají ibuprofen (viz bod 4.5).

Kyselina acetylsalicylová může podpořit vznik bronchospazmu a astmatického záchvatu nebo jiných hypersenzitivních reakcí. Rizikovými faktory jsou stávající astma, senná rýma, nosní polypy nebo chronické respirační onemocnění. Totéž platí pro pacienty, u kterých se projeví alergické reakce na další látky (např. kožní reakce, svědění a kopřivka).

V důsledku inhibičního účinku na agregaci trombocytů, který může přetrvávat i několik dní po užití kyseliny acetylsalicylové, může dojít ke zvýšenému krvácení během nebo po chirurgických zákrocích (včetně malého chirurgického zákroku, jako je extrakce zubu).

Kyselina acetylsalicylová v nízkých dávkách snižuje vylučování kyseliny močové. To může u pacientů s predispozicí vyvolat záchvat dny.

Existuje možná spojitost mezi kyselinou acetylsalicylovou a Reyovým syndromem při podávání dětem. Reyův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které postihuje mozek a játra a může být fatální. Z tohoto důvodu se kyselina acetylsalicylová nemá podávat dětem a dospívajícím.

Pacienti mají hlásit lékařům všechny neobvyklé příznaky krvácení. Pokud dojde ke krvácení do gastrointestinálního traktu nebo ke vzniku vředů, musí být léčba zastavena.

V souvislosti s užíváním kyseliny acetylsalicylové byly vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (viz bod 4.8). Carlagirin je třeba vysadit při prvním výskytu kožní vyrážky, slizniční léze nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersenzitivity.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Kontraindikované kombinace

*Methotrexát (užívaný v dávkách >15 mg/týden)*

Zvýšená hematologická toxicita methotrexátu (snížení renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou a vyvázání methotrexátu salicyláty z vazby na plazmatické bílkoviny (viz bod 4.3)).

##### Kombinace vyžadující opatrnost při použití

*Methotrexát (užívaný v dávkách <15 mg/týden)*

Zvýšená hematologická toxicita methotrexátu (snížení renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou a vyvázání methotrexátu salicyláty z vazby na plazmatické bílkoviny).

*Antikoagulanční, trombolytika/jiné inhibitory agregace trombocytů*

Zvýšené riziko krvácení.

*Další nesteroidní antiflogistika se salicyláty ve vysokých dávkách*

Zvýšené riziko vředů a gastrointestinálního krvácení v důsledku synergického efektu.

*Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)*

Zvýšené riziko krvácení v horní části gastrointestinálního traktu je možné v důsledku synergického efektu.

*Digoxin a lithium*

Kyselina acetylsalicylová snižuje renální exkreci digoxinu a lithia, čímž se zvyšují jejich plazmatické koncentrace. Doporučuje se monitorování plazmatických koncentrací digoxinu a lithia na začátku léčby kyselinou acetylsalicylovou a při jejím ukončení. Může být nezbytná úprava dávky.

*Antidiabetika, např. inzulin a deriváty sulfonylurey*

Vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové zvyšují hypoglykemický efekt prostřednictvím hypoglykemického účinku kyseliny acetylsalicylové a vyvázání sulfonylurey z vazby na plazmatické bílkoviny.

*Diuretika a antihypertenziva*

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) mohou snížit antihypertenzní účinek diuretik (jako je furosemid, spironolakton, kanrenoát) a jiných antihypertenziv. Je třeba monitorovat krevní tlak.

Stejně jako u jiných NSAID, souběžné užívání s ACE inhibitory a diuretiky zvyšuje riziko akutní renální insuficience v důsledku snížené glomerulární filtrace v důsledku snížené renální syntézy prostaglandinů.

Doporučuje se hydratace pacienta a monitorování renální funkce na začátku léčby.

*Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)*

Mohou vést k závažné acidóze a zvýšené toxicitě na centrální nervový systém.

*Systémové kortikosteroidy, kromě hydrokortizonu užívaného jako substituční terapie u Addisonovy choroby*

Během léčby kortikosteroidy může být pozorována snížená hladina salicylátů v krvi a také existuje riziko předávkování salicyláty v důsledku zvýšené eliminace salicylátů kortikosteroidy po ukončení léčby.

*Kyselina valproová*

Zvýšená toxicita kyseliny valproové v důsledku snížení vazby valproátu na sérový albumin.

*Alkohol*

Zvýšené riziko poškození sliznice gastrointestinálního traktu a prodloužený čas krvácení v důsledku aditivního účinku kyseliny acetylsalicylové a alkoholu.

*Urikosurika, například benzbromaron, probenecid*

Snížení urikosurického účinku (kompetice s eliminací kyseliny močové renálními tubuly).

*Ibuprofen*

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové může inhibovat její účinek na agregaci trombocytů. Omezenost těchto dat a nejasnost extrapolace *ex vivo* dat na klinický stav však naznačují, že nelze učinit konečné závěry týkající se pravidelného užívání ibuprofenu, a při ojedinělém krátkodobém podávání ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

*Metamizol*

Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké dávky kyseliny acetylsalicylové pro kardioprotektivní účinek je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje.

### Těhotenství

*Nízké dávky (do 100 mg/den):*

V klinických studiích se dávky do 100 mg/den používají výlučně v porodnictví při speciálním sledování zdály být bezpečné.

*Dávky 100–500 mg/den:*

S podáváním dávek 100 až 500 mg/den není dostatek klinických zkušeností. Proto pro ně platí doporučení uvedená níže pro dávky nad 500 mg/den a informace uvedené výše se používají i pro tento rozsah dávek.

*Dávky nad 500 mg/den:*

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo embryo/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trvání léčby. Dostupné údaje nepodporují žádnou souvislost mezi podáváním kyseliny acetylsalicylové a zvýšeným rizikem potratů. Dostupné epidemiologické údaje o vlivu kyseliny acetylsalicylové na vznik malformací nejsou konzistentní, avšak nelze vyloučit zvýšené riziko gastroschízy. Prospektivní studie 14 800 párů matka-dítě, které byly vystaveny účinkům kyseliny acetylsalicylové v rané fázi těhotenství (od prvního do čtvrtého měsíce), nepotvrdila žádnou spojitost se zvýšeným výskytem malformací.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

V průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být kyselina acetylsalicylová podávána, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je kyselina acetylsalicylová podávána ženám, které se pokoušejí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, má být dávka co nejnížší a doba léčby co nejkratší.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasný uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydroamnionem

Na konci těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavovat matku a novorozence:

- potenciálnímu prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, které se může objevit i po malých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu

Proto je kyselina acetylsalicylová ve třetím trimestru těhotenství kontraindikována.

#### Kojení

Salicyláty a jejich metabolity přecházejí v malých množstvích do mateřského mléka.

Protože dosud nebyly nežádoucí účinky na kojence hlášeny, není třeba při krátkodobém podávání doporučených dávek kojení přerušovat. V případě dlouhodobého podávání a/nebo podávání vyšších dávek, má být kojení přerušeno.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Carlagirin nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou rozděleny dle terminologie MedDRA dle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třídy orgánových systémů            | Frekvence    | Nežádoucí účinek                                                                     |
|-------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému | velmi vzácné | krvácení do gastrointestinálního traktu, intrakraniální krvácení (zejména u pacientů |

|                                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |              | s nekontrolovanou hypertenzí a/nebo při současném podávání antihemostatických látek)                                                                                                                                                                                                                            |
|                                | není známo   | perioperační krvácení, hematom, epistaxe, urogenitální krvácení, krvácení z dásní; akutní a chronická post-hemoragická anémie/anémie z nedostatku železa (jako důsledek okultního krvácení), hemolýza a hemolytická anémie u pacientů se závažným deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (hemolytická anémie) |
| Poruchy imunitního systému     | vzácné       | hypersenzitivní reakce včetně příznaků jako vyrážka, urtikárie, edém, pruritus, rinitida, kongesce nosní sliznice                                                                                                                                                                                               |
|                                | velmi vzácné | anafylaktické reakce včetně šoku                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poruchy ucha a labyrintu       | není známo   | vertigo, tinnitus (může být způsobeno předávkováním)                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Gastrointestinální poruchy     | časté        | dyspepsie, gastrointestinální bolest a bolest břicha                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                | vzácné       | gastrointestinální zánět, peptický vřed, žaludeční krvácení                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                | velmi vzácné | vřed doprovázený krvácením a perforací                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Poruchy jater a žlučových cest | velmi vzácné | přechodná porucha funkce jater se zvýšením jaterních aminotransferáz                                                                                                                                                                                                                                            |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň   | velmi vzácné | bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy                                                                                                                                                                                                                            |
| Poruchy ledvin a močových cest | není známo   | poruchy funkce ledvin a akutní selhání ledvin                                                                                                                                                                                                                                                                   |

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Ačkoliv existují značné interindividuální rozdíly, je možné považovat za toxickou dávku zhruba 200 mg/kg pro dospělé a dávku 100 mg/kg pro děti. Letální dávka kyseliny acetylsalicylové je 25–30 gramů. Koncentrace salicylátu v plazmě nad 300 mg/l ukazují na intoxikaci. Plazmatické koncentrace nad 500 mg/l u dospělých a 300 mg/l u dětí způsobují zpravidla závažnou toxicitu. Předávkování může být škodlivé pro starší pacienty a zejména pro malé děti (terapeutické předávkování nebo časté náhodné intoxikace mohou být fatální).

#### Příznaky středně těžké intoxikace

Tinnitus, poruchy sluchu, bolest hlavy, vertigo, zmatenost a gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení a bolest břicha).

#### Příznaky těžké intoxikace

Příznaky se vztahují k těžké poruše acidobazické rovnováhy. V první řadě se objevuje hyperventilace, která vede k respirační alkalóze. Respirační acidóza vyplývá ze suprese respiračního centra. Navíc, metabolická acidóza nastává jako důsledek přítomnosti salicylátu.

Jelikož se mladší děti často dostaví k lékaři až v pozdní fázi intoxikace, je u nich obvykle přítomna acidóza.

Dále se mohou objevit následující příznaky: hypertermie a pocení vedoucí k dehydrataci: pocity neklidu, křeče, halucinace a hypoglykemie. Útlum nervového systému může vést ke kómatu, kardiovaskulárnímu kolapsu nebo zástavě dýchání.

### Léčba

Pokud došlo k požití toxické dávky, je nezbytná hospitalizace. V případě středně těžké intoxikace je třeba se pokusit vyvolat u pacienta zvracení.

Pokud toto selhává, je možné se pokusit o výplach žaludku během první hodiny po požití podstatného množství léčivého přípravku. Pak podejte aktivní uhlí (adsorbent) a síran sodný (laxativum).

Aktivní (živočišné) uhlí může být podáno v jednotlivé dávce (50 g pro dospělého, 1 g/kg tělesné hmotnosti pro dítě do 12 let).

Alkalizace moči (250 mmol NaHCO<sub>3</sub> po dobu tří hodin) za současného sledování pH moči.

V případě těžké intoxikace je třeba dát přednost hemodialýze.

Další příznaky se léčí symptomaticky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika; inhibitory agregace trombocytů kromě heparinu, ATC kód: B01AC06

Kyselina acetylsalicylová inhibuje aktivaci trombocytů: bloádou jejich cyklooxygenázy acetylací inhibuje syntézu tromboxanu A<sub>2</sub>, fyziologické aktivační látky uvolňované trombocyty, která může hrát roli při komplikacích aterosklerotických lézí.

Inhibice syntézy TXA<sub>2</sub> je ireverzibilní, protože trombocyty, které nemají jádro, nejsou schopné (vzhledem k nedostatečné kapacitě syntézy proteinů) syntetizovat novou cyklooxygenázu, která byla acetylována kyselinou acetylsalicylovou.

Opakované dávky od 20 do 325 mg zahrnují inhibici enzymatické aktivity od 30 do 95 %.

Vzhledem k ireverzibilní povaze vazby efekt přetrvává po dobu života trombocytu (7–10 dní). Inhibiční účinek se během dlouhodobé léčby nevyčerpá a enzymatická aktivita postupně znovu nastupuje na základě obnovy trombocytů 24 až 48 hodin po přerušení léčby.

Kyselina acetylsalicylová prodlužuje dobu krvácivosti průměrně asi o 50 až 100 %, ale mohou být pozorovány individuální rozdíly.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů, jestliže jsou tyto látky podávány současně. V jedné studii, kdy byla jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu požitá během 8 hodin před nebo 30 minut po podání kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním (81 mg) se objevil snížený účinek kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci trombocytů. Nicméně, omezení těchto údajů a nejasností týkajících se extrapolace *ex vivo* údajů na klinické poměry naznačují, že nelze udělat jasné závěry pro pravidelné užívání ibuprofenu a při občasném podávání ibuprofenu se žádný klinicky relevantní účinek nepovažuje za pravděpodobný.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po perorálním podání je kyselina acetylsalicylová rychle a úplně absorbována v gastrointestinálním traktu. Kyselina acetylsalicylová se během a po absorpci mění na svůj hlavní metabolit kyselinu salicylovou. Maximální plazmatické koncentrace kyseliny acetylsalicylové se dosáhne po 10–20 minutách a kyseliny salicylové po 0,3–2 hodinách.

### Distribuce

Obě kyseliny, acetylsalicylová i salicylová, se významně váží na plazmatické proteiny a jsou rychle distribuovány do celého těla. Kyselina salicylová přechází do mateřského mléka a prochází placentou.

### Biotransformace

Kyselina acetylsalicylová je rychle metabolizována na kyselinu salicylovou. Dalšími metabolity jsou konjugát kyseliny salicylové s glycinem (kyselina salicylurová), ether- a ester-glukuronid kyseliny salicylové (salicylphenolglukuronid a salicylacylglukuronid) a oxidací kyseliny salicylové vznikající kyselina gentisová a její konjugát s glycinem (kyselina gentisurová).

### Eliminace

Kyselina salicylová je významně eliminována jaterním metabolismem.

Eliminační kinetika kyseliny salicylové závisí na dávce, neboť její metabolismus je ovlivněn kapacitou jaterních enzymů. Eliminační poločas je 2–3 hodiny v nízkých dávkách nebo až 15 hodin ve vysokých dávkách. Kyselina salicylová a její metabolity jsou vylučovány převážně močí.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V experimentálních studiích na zvířatech salicyláty způsobily poškození ledvin, ale ne další orgánové léze.

### Mutagenní a tumorogenní potenciál

Kyselina acetylsalicylová byla podrobně testována *in vitro* a *in vivo* z hlediska mutagenního potenciálu. Celkově výsledky neukázaly žádné známky mutagenního účinku. Dlouhodobé studie s kyselinou acetylsalicylovou na myších a potkanech neprokázaly žádný důkaz nezávislého tumorogenního potenciálu kyseliny acetylsalicylové.

### Reprodukční toxicita

Během testů na množství různých druhů zvířat vykazovaly salicyláty teratogenní účinek. Byly hlášeny poruchy nidace, embryotoxické a fetotoxické účinky a narušená schopnost učení u mláďat po prenatální expozici.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kukuřičný škrob  
Celulosový prášek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledný PVC/PVdC/Al blistr, papírová krabička, příbalová informace.

Velikosti balení: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 a 100 tablet.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Medreg s.r.o.  
Na Florenci 2116/15  
Nové Město  
110 00 Praha 1  
Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

16/070/17-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. 2. 2018  
Datum posledního prodloužení registrace: 31. 1. 2023

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 3. 2023