

Sp. zn. sukls231674/2024

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Zanosa 100 mg enterosolventní tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tableta obsahuje 100 mg kyseliny acetylsalicylové.

Pomocné látky se známým účinkem:

Monohydrát laktózy: 60 mg v tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Enterosolventní tableta.

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 8,1 mm.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

- Sekundární prevence infarktu myokardu, tranzitorní ischemické ataky (TIA) a cévní mozkové příhody.
- Prevence kardiovaskulární morbidity u pacientů trpících stabilní anginou pectoris.
- Anamnéza nestabilní anginy pectoris, kromě akutní fáze.
- Prevence okluze štěpu po bypassu koronární tepny (coronary artery bypass grafting, CABG).
- Koronární angioplastika, kromě akutní fáze.

Přípravek Zanosa není určen k použití při akutních stavech.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Dávkování

Dospělí

Léková forma přípravku Zanosa je enterosolventní tableta, ta se nemá drtit ani lámat a jediná možná dávka je 100 mg a její násobky. Přípravek Zanosa není vhodný pro všechna níže popsaná dávkování. Pro tyto dávky mají být použity jiné léčivé přípravky obsahující kyselinu acetylsalicylovou.

*Sekundární prevence infarktu myokardu*

Doporučená dávka je 75-150 mg jednou denně.

*Prevence kardiovaskulární morbidity u pacientů trpících stabilní anginou pectoris*  
Doporučená dávka je 75-150 mg jednou denně.

*Anamnéza nestabilní anginy pectoris, kromě akutní fáze*  
Doporučená dávka je 75-150 mg jednou denně.

*Prevence okluze štěpu po CABG*  
Doporučená dávka je 75-150 mg jednou denně.

*Koronární angioplastika, kromě akutní fáze*  
Doporučená dávka je 75-150 mg jednou denně.

*Sekundární prevence TIA a cévní mozkové příhody*  
Doporučená dávka je 75-300 mg jednou denně.

Přípravek Zanos se nemá používat ve vyšších dávkách, pokud to nedoporučí lékař. Dávka nemá překročit 300 mg denně.

#### Starší pacienti

Obecně se má kyselina acetylsalicylová používat s opatrností u starších pacientů, kteří jsou náchylnější k nežádoucím účinkům. Pokud není přítomná závažná renální nebo jaterní insuficience, doporučuje se obvyklá dávka pro dospělé (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 doporučení lékaře, kde přínos převáží riziko (viz bod 4.4).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé a zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny (1/2 sklenice vody). Kvůli enterosolvetní potahové vrstvě se tablety nesmí drtit, lámat nebo žvýkat, protože potahová vrstva zabraňuje dráždivým účinkům na střeva.

#### Délka podávání

Dlouhodobá léčba s co možná nejnižší dávkou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na sloučeniny kyseliny salicylové, NSAID a nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza astmatu způsobeného salicyláty nebo látkami s podobným mechanismem účinku, zejména NSAID.
- Akutní gastrointestinální vředy.
- Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace (žaludeční nebo střevní selhání) způsobené předchozí léčbou NSAID.
- Aktivní nebo v anamnéze rekurentní žaludeční a duodenální vřed/krvácení s epizodami ulcerace nebo krvácení nebo jiné druhy krvácení, jako je cerebrovaskulární krvácení.
- Hemoragická diatéza; poruchy koagulace jako je hemofilie a trombocytopenie.
- Těžká porucha funkce jater.

- Těžká porucha funkce ledvin.
- Dávky > 100 mg/den během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.6).
- Methotrexát podávaný v dávkách  $\geq 15$  mg/týden (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kyselina acetylsalicylová není vhodná k použití jako protizánětlivý přípravek, analgetikum nebo antipyretikum.

Existuje zvýšené riziko krvácení a prodloužení doby krvácení zvláště během nebo po chirurgickém zákroku (i v případech menších zákroků, např. extrakce zubu) kvůli inhibičnímu účinku kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů, který přetrvává 4-8 dní po podání. Používejte přípravek opatrně před chirurgickým zákrokem, včetně extrakce zubu. Může být nutné dočasné přerušování léčby.

Kyselina acetylsalicylová se nedoporučuje během menoragie, kdy může zvýšit menstruační krvácení.

Kyselina acetylsalicylová se má používat s opatrností v případech hypertenze a u pacientů, kteří mají v anamnéze žaludeční nebo duodenální vřed nebo hemoragické epizody nebo podstupují léčbu antikoagulancii.

Pacienti mají svému lékaři hlásit jakékoli neobvyklé krvácivé příznaky. Pokud se objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba má být ukončena.

Kyselina acetylsalicylová má být používána s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater (kontraindikována, pokud je těžká, viz bod 4.3), nebo u pacientů, kteří jsou dehydratováni, protože užívání NSAID může vést ke zhoršení funkce ledvin. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou jaterní insuficiencí mají být pravidelně prováděny jaterní testy.

Kyselina acetylsalicylová může přispívat ke vzniku bronchospasmu a astmatickým záchvatům nebo jiným hypersenzitivním reakcím. Rizikovými faktory jsou stávající astma, senná rýma, nosní polypy nebo chronická respirační onemocnění. Totéž platí pro pacienty, kteří také vykazují alergickou reakci na jiné látky (např. kožní reakce, svědění nebo kopřivka). Kyselina acetylsalicylová nesmí být podávána pacientům s anamnézou astmatu způsobeného salicyláty nebo NSAID (viz bod 4.3).

V souvislosti s užíváním kyseliny acetylsalicylové byly vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Zanos a musí být přerušena při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersenzitivity.

Starší pacienti jsou zvláště citliví na nežádoucí účinky NSAID a kyseliny acetylsalicylové, zejména na gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Pokud je nutná dlouhodobá léčba, mají být tito pacienti pravidelně kontrolováni.

Současná léčba kyselinou acetylsalicylovou a přípravky, které mění hemostázu (tj. antikoagulancia, trombolytika, antiagregancia, protizánětlivé léky a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) se nedoporučuje, pokud není striktně indikována, protože tyto přípravky mohou zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.5). Pokud se kombinaci nelze vyhnout, doporučuje se pečlivě sledovat známky krvácení a monitorovat dobu krvácení.

Opatrnosti je třeba u pacientů užívajících současně léky, které mohou zvýšit riziko ulcerace, jako jsou perorální kortikosteroidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a deferasirox (viz bod 4.5).

Riziko gastrointestinálního krvácení může také zvýšit alkohol (viz bod 4.5).

Kyselina acetylsalicylová v nízkých dávkách snižuje vylučování kyseliny močové. Proto mohou pacienti se sklonem ke snížené exkrece kyseliny močové zaznamenat dnavé záchvaty (viz bod 4.5 a 4.8).

Riziko hypoglykemického účinku derivátů sulfonylmočoviny a inzulínu může být při předávkování kyselinou acetylsalicylovou zvýšeno (viz bod 4.5).

U pacientů s nedostatkem glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy má být kyselina acetylsalicylová podávána s opatrností.

#### Pediatrická populace

Doporučuje se pro použití u dospělých a dospívajících od 16 let. Tento léčivý přípravek se nedoporučuje používat u dospívajících/děti do 16 let, pokud očekávaný přínos nepřeváží nad možnými riziky. Kyselina acetylsalicylová může u některých dětí přispět ke vzniku Reyeova syndromu. Reyeův syndrom je velmi vzácné onemocnění, které postihuje mozek a játra, a může být fatální. Z tohoto důvodu děti a dospívající do 16 let, kteří mají nebo se zotavují z planých neštovic nebo příznaků podobných chřipce, nemají tento léčivý přípravek užívat. Pokud se během užívání tohoto přípravku objeví změny v chování s nauzeou a zvracením, pacient se má poradit s lékařem, protože tyto symptomy mohou být časnou známkou Reyeova syndromu, který vyžaduje okamžitou lékařskou péči.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

#### Kontraindikované kombinace

*Methotrexát (používaný v dávkách > 15 mg/týdně)*

Kombinace léčivých přípravků s methotrexátem a kyselinou acetylsalicylovou zvyšuje hematologickou toxicitu methotrexátu v důsledku snížené renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Proto je současné užívání methotrexátu (v dávkách > 15 mg/týden) s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Nedoporučené kombinace

*Urikosurika, např. probenecid, sulfinpyrazon*

Salicyláty tlumí účinek probenecidu a sulfinpyrazonu v důsledku inhibice tubulární resorpce. Kombinaci je třeba se vyhnout.

#### Kombinace vyžadující opatrnost během užívání nebo které je třeba vzít v úvahu

*Antikoagulancia a trombolýtika*

Kyselina acetylsalicylová může zvýšit účinky trombolitik. Zvýšené riziko krvácení v důsledku inhibované funkce trombocytů, poranění duodenální sliznice a vytěsnění perorálních antikoagulancií z jejich vazebných míst pro plazmatické proteiny. U pacientů, kteří jsou současně

léčení kyselinou acetylsalicylovou a jinými antitrombotiky, je třeba pečlivě sledovat známky krvácení a dobu krvácení (viz bod 4.4).

Léčba kyselinou acetylsalicylovou nemá být zahájena zejména během prvních 24 hodin po léčbě alteplázou u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou.

*Antitrombotika (např. klopidogrel, tiklopidin, cilostazol a dipyridamol) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI; jako je sertralin nebo paroxetin)*

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

*Antidiabetika, např. deriváty sulfonylmočoviny a inzulín*

Salicyláty mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik. V případě použití velkých dávek salicylátů může být tedy vhodná určitá úprava snížením dávky antidiabetika. Doporučuje se zvýšená kontrola hladiny glukózy v krvi.

*Digoxin a lithium*

Kyselina acetylsalicylová zhoršuje renální vylučování digoxinu a lithia, což má za následek zvýšení plazmatických koncentrací. Při zahájení a ukončení léčby kyselinou acetylsalicylovou se doporučuje monitorovat hladiny plazmatických koncentrací digoxinu a lithia. Může být nutné upravit dávku.

*Diuretika a antihypertenziva*

NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinky diuretik a jiných antihypertenziv.

Krevní tlak má být monitorován.

Současné užívání kyseliny acetylsalicylové s ACE inhibitory, antagonisty receptoru pro angiotensin II a blokátory kalciových kanálů může zvýšit riziko akutního selhání ledvin, zvláště při vysokých dávkách kyseliny acetylsalicylové. Pro tuto kombinovanou léčbu má být použita nízká dávka kyseliny acetylsalicylové ( $\leq 100$  mg denně).

Kličková diuretika: Riziko akutního selhání ledvin v důsledku snížené glomerulární filtrace prostřednictvím snížené syntézy renálních prostaglandinů. Na začátku léčby se doporučuje hydratovat pacienta a monitorovat renální funkce.

U pacientů souběžně léčených verapamilem a kyselinou acetylsalicylovou je třeba pečlivě sledovat známky krvácení a délku krvácení.

*Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)*

Může vést k těžké acidóze a zvýšené toxicitě pro centrální nervový systém.

*Systémové kortikosteroidy*

Riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení může být zvýšeno při souběžném podávání kyseliny acetylsalicylové a kortikosteroidů (viz bod 4.4).

*Methotrexát (používaný v dávkách  $< 15$  mg/týdně)*

Kombinace methotrexátu s kyselinou acetylsalicylovou může zvýšit hematologickou toxicitu methotrexátu v důsledku snížené renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Během prvních týdnů podávání kombinace se mají provádět týdenní kontroly krevního obrazu. Posílené monitorování má být prováděno i v případě mírně zhoršené funkce ledvin, stejně jako u starších pacientů.

*Jiná NSAID*

Zvýšené riziko ulcerací a gastrointestinálního krvácení v důsledku synergických účinků.

### *Ibuprofen*

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů, pokud jsou podávány souběžně. Omezení těchto údajů a nejistoty týkající se extrapolace údajů *ex vivo* na klinickou situaci však naznačují, že pro pravidelné užívání ibuprofenu nelze učinit žádné pevné závěry a že při příležitostném užívání ibuprofenu žádný klinicky významný účinek není pravděpodobný (viz bod 5.1).

### *Metamizol*

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

### *Cyklosporin, takrolimus*

Souběžné užívání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu může zvýšit nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu. V případě souběžného užívání těchto látek a kyseliny acetylsalicylové má být sledována funkce ledvin.

### *Valproát*

Bylo hlášeno, že kyselina acetylsalicylová snižuje vazbu valproátu na sérový albumin, čímž zvyšuje jeho volné plazmatické koncentrace v ustáleném stavu. Hladiny valproátu mají být během souběžného podávání monitorovány.

### *Fenytoin*

Salicylát snižuje vazbu fenytoinu na plazmatický albumin. To může vést ke snížení celkových hladin fenytoinu v plazmě, ale ke zvýšení volné frakce fenytoinu. Nezdá se, že by nenavázaná koncentrace, a tím i terapeutický účinek, byly významně změněny.

### *Alkohol*

Souběžné užívání alkoholu a kyseliny acetylsalicylové zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení.

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

### **Těhotenství**

#### *Nízké dávky (do 100 mg/den včetně):*

Klinické studie ukazují, že dávky do 100 mg/den pro omezené porodnické použití, které vyžadují specializované sledování, se zdají být bezpečné.

#### *Dávky nad 100 mg/den až do 500 mg/den:*

Neexistují dostatečné klinické zkušenosti s použitím dávek nad 100 mg/den až do 500 mg/den. Proto níže uvedená doporučení pro dávky 500 mg/den a vyšší platí také pro toto rozmezí dávek

#### *Dávky 500 mg/den a vyšší:*

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a embryofetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschizy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k embryofetální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání přípravku Zanosu způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomuto stavu může dojít krátce po zahájení léčby a je obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstriktce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství kyselina acetylsalicylová podávána, pokud to není nezbytně nutné. Pokud přípravek Zanosu užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, dávka má být co nejnižší a délka léčby co nejkratší. Při podávání kyseliny acetylsalicylové po dobu několika dní od 20. gestačního týdne je třeba zvážit prenatální monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstriktce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstriktce ductus arteriosus má být léčba kyselinou acetylsalicylovou ukončena.

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

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstriktce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše) ;

vystavit matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti v důsledku antiagregačního účinku, který se může objevit i po velmi nízkých dávkách; inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Proto je podávání kyseliny acetylsalicylové v dávkách vyšších než 100 mg/den během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3). Dávky do 100 mg/den včetně mohou být použity pouze za přísného porodnického sledování.

### **Kojení**

Malá množství salicylátů a jejich metabolitů se vylučují do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky na kojence nebyly dosud hlášeny, krátkodobé užívání doporučené dávky nevyžaduje přerušování laktace. V případech dlouhodobého užívání a/nebo podávání vyšších dávek má být kojení přerušeno.

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

Nebyly provedeny žádné studie účinků kyseliny acetylsalicylové na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Na základě farmakodynamických vlastností a nežádoucích účinků kyseliny acetylsalicylové se neočekává žádný vliv na reaktivitu a schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky kyseliny acetylsalicylové jsou gastrointestinální poruchy včetně nauzey a zvracení. Dále bylo pozorováno gastrointestinální krvácení a vřed.

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou shrnuty na základě tříd orgánových systémů. V každé třídě orgánových systémů jsou definovány frekvence výskytu: 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	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Zvýšený sklon ke krvácení		Trombocytopenie, agranulocytóza, aplastická anemie	Případy krvácení s prodlouženou dobou krvácení, jako je epistaxe, krvácení z dásní. Příznaky mohou přetrvávat po dobu 4-8 dnů po vysazení kyseliny acetylsalicylové. V důsledku toho může být zvýšené riziko krvácení během chirurgických zákroků. Stávající (hematemeza, meléna) nebo okultní gastrointestinální krvácení, které může vést k anemii z nedostatku železa (častější při vyšších dávkách).
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce, angioedém, alergický edém, anafylaktická reakce včetně šoku	
Poruchy metabolismu a výživy				Hyperurikemie, hypoglykemie
Poruch nervového systému			Intrakraniální krvácení	Bolest hlavy, vertigo
Poruchy ucha a labyrintu				Zhoršení sluchu, tinitus
Cévní poruchy			Hemoragická vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida, dyspnoe	Bronchospasmus, astmatické záchvaty	
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie, nauzea, zvracení, průjem		Závažné gastrointestinální krvácení	Žaludeční nebo duodenální vředy a perforace
Poruchy jater a žlučových cest			Reyeův syndrom	Jaterní insuficience, zvýšené hladiny jaterních enzymů

Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka	Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme	
Poruchy ledvin a močových cest				Porucha funkce ledvin, akutní selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Menoragie	

#### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Ačkoli lze pozorovat značné individuální rozdíly, za toxickou dávku lze považovat asi 200 mg/kg u dospělých a 100 mg/kg u dětí. Letální dávka kyseliny acetylsalicylové je 25-30 gramů. Plazmatické koncentrace salicylátu nad 300 mg/l indikují intoxikaci. Plazmatické koncentrace nad 500 mg/l u dospělých a 300 mg/l u dětí obecně způsobují závažnou toxicitu. Předávkování může být škodlivé pro starší pacienty a zejména pro malé děti (terapeutické předávkování nebo časté náhodné intoxikace mohou být fatální).

#### Symptomy středně těžké intoxikace

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

#### Symptomy těžké intoxikace

Příznaky souvisí se závažným narušením acidobazické rovnováhy. Nejprve dochází k hyperventilaci, která má za následek respirační alkalózu. V důsledku útlumu respiračního centra vzniká respirační acidóza. Kromě toho dochází v důsledku přítomnosti salicylátu k metabolické acidóze.

U mladších dětí se příznaky často objeví až v pozdním stadiu intoxikace, jsou obvykle ve stadiu acidózy.

Dále se mohou objevit následující symptomy: pocity neklidu, epileptické záchvaty, halucinace; plicní edém; hypertermie a pocení, což vede k dehydrataci a hypoglykémii.

Deprese nervového systému může vést ke kómatu, kardiovaskulárnímu kolapsu nebo zástavě dechu.

### Opatření

Pokud byla požitá toxická dávka, je nutná hospitalizace.

Všem pacientům, kteří přijdou do 2 hodiny od požití, má být podáno aktivní uhlí v alespoň jedné úvodní dávce (50 g pro dospělého, 1 g/kg tělesné hmotnosti pro dítě do 12 let). Obecně se kvůli toxicitě salicylátů výplach celého střeva rutinně nepoužívá, ale lze jej zvážit při jejich masivním požití.

Eliminace se zvyšuje alkalizací moči hydrogenuhličitanem sodným. Je třeba sledovat pH moči.

Upravte metabolickou acidózu intravenózním hydrogenuhličitanem sodným (nejprve zkontrolujte hladinu draslíku v séru).

V případě těžké intoxikace je třeba dát přednost hemodialýze. Další příznaky je třeba léčit symptomaticky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

Kyselina acetylsalicylová inhibuje aktivaci trombocytů: blokuje destičkovou cyklooxygenázu acetylací, inhibuje syntézu tromboxanu A<sub>2</sub>, fyziologické aktivační látky uvolňované trombocyty, která by mohla hrát roli při komplikacích ateromatózních lézí.

Inhibice syntézy TXA<sub>2</sub> je nevratná, protože trombocyty, které nemají jádro, nejsou schopny (kvůli nedostatečné schopnosti syntézy proteinů) syntetizovat novou cyklooxygenázu, která byla acetylována kyselinou acetylsalicylovou.

#### Farmakodynamické účinky

Opakované dávky 20-325 mg zahrnují inhibici enzymatické aktivity z 30-95 %.

Vzhledem k ireverzibilnímu charakteru vazby účinek přetrvává po dobu životnosti trombocytu (7-10 dní). Inhibiční účinek se při déletrvajícím léčbě nevyčerpá a enzymatická aktivita postupně nastupuje znovu při obnově trombocytů 24-48 hodin po přerušení léčby.

Kyselina acetylsalicylová prodlužuje dobu krvácení v průměru přibližně o 50-100 %, lze však pozorovat individuální odchylky.

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 efekt kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci trombocytů. Omezení těchto údajů a nejistoty týkající se extrapolace *ex vivo* údajů na klinickou situaci však naznačují, že pro pravidelné užívání ibuprofenu nelze udělat žádné pevné závěry a že při příležitostném užívání ibuprofenu žádný klinicky významný účinek není pravděpodobný.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po perorálním podání se kyselina acetylsalicylová rychle a úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu. Hlavním místem absorpce je proximální tenké střevo. Značná část dávky je však již během absorpčního procesu ve střevní stěně hydrolyzována na kyselinu salicylovou. Stupeň hydrolyzy závisí na rychlosti absorpce.

Po užití enterosolventních tablet přípravku Zanos je maximálních plazmatických hladin kyseliny acetylsalicylové dosaženo přibližně za 3,5 hodiny a kyseliny salicylové až 4,5 hodin po podání nalačno. Pokud se tablety užívají s jídlem, maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně o 3 hodiny později než ve stavu nalačno.

#### Distribuce

Kyselina acetylsalicylová stejně jako hlavní metabolit kyselina salicylová se rozsáhle váže na plazmatické proteiny, především albumin, a rychle se distribuuje do všech částí těla. Stupeň vazby kyseliny salicylové na proteiny je silně závislý na koncentraci kyseliny salicylové i albuminu. Distribuční objem kyseliny acetylsalicylové je přibližně 0,16 l/kg tělesné hmotnosti. Kyselina salicylová pomalu difunduje do synoviální tekutiny, prochází placentární bariérou a přechází do mateřského mléka.

#### Biotransformace

Kyselina acetylsalicylová se rychle metabolizuje na kyselinu salicylovou s poločasem 15-30 minut. Kyselina salicylová je následně převážně přeměněna na konjugáty glycinu a kyseliny glukuronové a stopy kyseliny gentisové.

Kinetika eliminace kyseliny salicylové je závislá na dávce, protože metabolismus je omezen kapacitou jaterních enzymů. Eliminační poločas se tedy liší a je 2-3 hodiny po nízkých dávkách, 12 hodin po obvyklých analgetických dávkách a 15-30 hodin po vysokých terapeutických dávkách nebo intoxikaci.

#### Eliminace

Kyselina salicylová a její metabolity se vylučují převážně ledvinami.

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

Předklinický bezpečnostní profil kyseliny acetylsalicylové je dobře zdokumentován.

V experimentálních studiích na zvířatech salicyláty neprokázaly žádné jiné poškození orgánů než poškození ledvin.

Ve studiích na potkanech byla u kyseliny acetylsalicylové v dávkách toxických pro matku pozorována fetotoxicita a teratogenní účinky. Klinický význam není znám, protože dávky používané v neklinických studiích jsou mnohem vyšší (nejméně 7krát) než maximální doporučené dávky v cílených kardiovaskulárních indikacích.

Kyselina acetylsalicylová byla rozsáhle studována s ohledem na mutagenní a kancerogenní účinky. Celkové výsledky ve studiích na myších a potkanech nevykazují žádné relevantní známky jakýchkoli mutagenních nebo kancerogenních účinků.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy  
Mikrokrytalická celulóza  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Bramborový škrob

Mastek  
Triacetin  
Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (PVC/Al).

### Velikost balení

30, 90 nebo 100 enterosolventních tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

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

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

16/301/21-C

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

Datum první registrace: 10. 11. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 5. 2025