

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KARDEGIC 0,5 g

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lysini racemici acetylsalicylas 900 mg
(odp. Acidum acetylsalicylicum 500 mg)
Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
Bílý prášek v lahvičce a bezbarvá čirá tekutina v ampuli

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Akutní koronární příhoda (akutní infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris): jako počáteční dávka, zvláště v případech, kdy nelze podat perorálně.

Přípravek je určen pouze pro podání dospělým osobám.

4.2 Dávkování a způsob podání

Počáteční dávka při akutním infarktu myokardu a při nestabilní angině pectoris:

- 1/2 až 1 lahvička (odpovídá 250 až 500 mg kyseliny acetylsalicylové) intravenózně v průběhu několika hodin po objevení počátečních příznaků.

Způsob podání:

Obsah lahvičky se rozpustí v 5 ml vody na injekci těsně před použitím a aplikuje se intravenózně během 1-3 minut.

Přípravek může být podán společně s roztokem chloridu sodného, glukózy nebo sorbitolu.

Nesmí se míchat v jedné stříkačce s jinými parenterálně podávanými přípravky.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na kyselinu acetylsalicylovou nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku nebo na jiná nesteroidní antiflogistika (NSAID) (zkřížená reaktivita)

- anamnéza astmatu indukovaného podáváním acetylsalicylátů nebo přípravků s podobným účinkem, zejména nesteroidních antiflogistik
- aktivní peptický vřed
- jakékoli vrozené nebo získané poruchy hemokoagulace
- riziko krvácení
- závažná jaterní nedostatečnost
- závažná nedostatečnost ledvin
- závažná nekontrolovaná srdeční nedostatečnost
- současné užívání metotrexátu v dávce vyšší než 15 mg/týdně a kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivých, analgetických nebo antipyretických dávkách (viz bod 4.5)
- současné užívání perorálních antikoagulancií a kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivých, analgetických nebo antipyretických dávkách a u pacientů s anamnézou gastroduodenálních vředů (viz bod 4.5)
- dávka nad 100 mg/denně ve 3. trimestru těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

V kombinaci s jinými léčivými přípravky je třeba zabránit riziku předávkování a zkontrolovat, že ve složení léčivého přípravku není uvedena kyselina acetylsalicylová.

U dětí a dospívajících s příznaky virové infekce (zejména planých neštovic a chřipkových příznaků), kteří užívali acetylsalicylovou kyselinu, byl pozorován Reyův syndrom, velmi vzácné život ohrožující onemocnění. Proto smí být kyselina acetylsalicylová za těchto okolností podávána dětem a dospívajícím pouze na doporučení lékaře, v případě, že jiná léčba nebyla účinná. Vyskytne-li se přetrvávající zvracení, poruchy vědomí nebo abnormální chování, musí být léčba kyselinou acetylsalicylovou ukončena.

U dětí mladších než 1 měsíc je podávání kyseliny acetylsalicylové možné pouze ve specifických situacích a na lékařský předpis.

V případě dlouhodobého podávání vysokých dávek analgetik nesmí být bolest hlavy léčena vyššími dávkami.

Pravidelné užívání analgetik, zejména analgetik v kombinacích, může způsobit trvalé renální léze a riziko renální nedostatečnosti.

Při některých závažných formách deficitu G6PD mohou vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové zapříčinit hemolýzu. U deficitu G6PD musí být kyseliny acetylsalicylová užívána pod dozorem lékaře.

K monitorování léčby je třeba přistoupit v následujících případech:

- u pacientů s žaludečním nebo duodenálním vředem nebo gastrointestiálním krvácením nebo gastritidou v anamnéze
- u pacientů s nedostatečností ledvin
- u pacientů s nedostatečností jater
- u pacientů s astmatem: výskyt astmatického záchvatu může u některých pacientů souviset s alergií na nesteroidní antiflogistika nebo na kyselinu acetylsalicylovou; v tomto případě je tento léčivý přípravek kontraindikován (viz bod 4.3)
- u pacientek s metrorhagií nebo menorhagií (riziko zesílení intenzity a prodloužení trvání krvácení)

Gastrointestinální krvácení nebo vředy/perforace se mohou vyskytnout kdykoli během léčby, aniž by byly u pacienta nutné jakékoli předchozí příznaky nebo anamnéza. Relativní riziko se zvyšuje u starších pacientů, u pacientů s nízkou tělesnou hmotností a u pacientů užívajících antikoagulancia nebo inhibitory srážení krevních destiček (viz bod 4.5). V případě gastrointestinálního krvácení musí být léčba okamžitě ukončena.

Kvůli inhibičnímu účinku kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček, který nastává již při velmi nízkých dávkách a přetrvává několik dní, je nutné pacienty upozornit na riziko krvácení v případě chirurgického zákroku, dokonce i nevelkého rozsahu (např. extrakce zubu).

V analgetických a antipyretických dávkách kyselina acetylsalicylová inhibuje vylučování kyseliny močové; v dávkách užívaných v revmatologii (protizánětlivé dávky) má kyselina acetylsalicylová urikosurický účinek.

Ve vysokých dávkách užívaných v revmatologii (protizánětlivé dávky) by u pacientů měly být monitorovány možné příznaky předávkování. V případě zbučení v uších, poruchy sluchu nebo závratí je třeba přehodnotit varianty léčby. U dětí se doporučuje monitorovat salicylismus, především na počátku léčby.

Přípravek se nedoporučuje užívat během kojení (viz bod 4.6).

Intravenózní léková forma je určena pro dospělé a není vhodná pro použití u dětí.

Přípravek neobsahuje sodík a může být podáván pacientům s dietou s nízkým obsahem sodíku nebo bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U několika léčivých látek byla z hlediska jejich inhibičního účinku na agregaci destiček prokázána léková interakce: Abciximab, kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, epoprostenol, eptifibatid, iloprost a iloprost trometamol, tiklopidin a tirofiban.

Užívání více inhibitorů agregace destiček zvyšuje riziko krvácení, stejně jako jejich kombinace s heparinem nebo podobnými molekulami, perorálními antikoagulancii nebo jinými trombolitiky, a tato skutečnost musí být uvážena při vyžadované pravidelné klinické kontrole.

Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3):

- **Metotrexát** v dávkách vyšších než 15 mg týdně: zvýšení toxicity metotrexátu zejména hematologické (antiflogistika obecně snižují renální clearance methotrexátu a salicyláty vytěsňují methotrexát z vazby na plazmatické bílkoviny).
- **Perorální antikoagulancia** s kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách, nebo v analgetických či v antipyretických dávkách a u pacientů s gastroduodenálními vředy v anamnéze: zvýšené riziko krvácení (inhibice funkce trombocytů, podráždění gastroduodenální sliznice a vytěsnění perorálních antikoagulancii z vazby na plazmatické bílkoviny).

Nedoporučené kombinace:

- **Perorální antikoagulancia** s kyselinou acetylsalicylovou v analgetických či antipyretických dávkách u pacientů bez anamnézy gastroduodenálních vředů: zvýšené riziko hemoragie (inhibice funkce

trombocytů, podráždění gastroduodenální sliznice). Je třeba sledovat koagulační parametry, zejména dobu krvácivosti.

- **Perorální antikoagulancia** s kyselinou acetylsalicylovou v dávkách užívaných pro inhibici agregace krevních destiček a u pacientů s gastroduodenálními vředy v anamnéze: zvýšené riziko krvácení. Jiná nesteroidní antiflogistika (NSAID) s kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách nebo analgetických či antipyretických dávkách: zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení a vzniku vředů (synergický účinek).
- **Nízkomolekulární hepariny** (a podobné molekuly) a nefrakcionované hepariny v léčebných dávkách nebo u starších pacientů (nad 65 let) bez ohledu na dávku heparinu a pro kyselinu acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách nebo analgetických či antipyretických dávkách: zvýšené riziko krvácení (inhibice funkce trombocytů, podráždění gastroduodenální sliznice kyselinou acetylsalicylovou). Měly by být použity jiné protizánětlivé léčivé přípravky nebo jiná analgetika či antipyretika.
- **Klopidogrel** (kromě indikací schválených pro tuto kombinaci u pacientů s akutním koronárním syndromem): zvýšené riziko krvácení. Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se klinické monitorování.
- **Ticlopidin**: zvýšené riziko krvácení (synergická inhibice agregace trombocytů)
Je-li současné podání nevyhnutelné, je třeba pacienta pečlivě klinicky a laboratorně monitorovat (včetně doby krvácivosti)
- **Urikosurika** (benzbromaron, probenecid): snížení urikosurické účinnosti v důsledku kompetice kyseliny acetylsalicylové a kyseliny močové při tubulární exkreci.
- **Glukokortikoidy** (s výjimkou léčby nahrazující hydrokortizon) s kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách: zvýšené riziko krvácení.
- **Pemetrexed** u pacientů mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu mezi 45 ml/min až 80 ml/min): zvýšené riziko toxicity pemetrexedu (kvůli snížení renální clearance pemetrexedu účinkem kyseliny acetylsalicylové) při protizánětlivých dávkách kyseliny acetylsalicylové.

Kombinace vyžadující opatrnost:

- **Diuretika, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté receptoru pro angiotenzin II** s kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách, nebo v analgetických či v antipyretických dávkách: u dehydratovaných pacientů riziko akutního renálního selhání způsobené snížením glomerulární filtrace v závislosti na snížení syntézy renálních prostaglandinů. Rovněž se snižuje antihypertenzivní účinek. Pacientovi je třeba podávat větší množství tekutin. Na začátku léčby je nutné sledovat ledvinné funkce.
- **Metotrexát v dávkách ≤ 15 mg týdně** s kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách, nebo v analgetických či v antipyretických dávkách: zvýšení toxicity metotrexátu, zejména hematologické toxicity (snížení renální clearance metotrexátu vlivem kyseliny acetylsalicylové). Krevní obraz by měl být během prvních týdnů podávání této kombinace sledován každý týden. Pacienti s poruchou funkce ledvin (vč. mírného stupně poruchy funkce ledvin) a starší pacienti by měli být sledováni častěji.
- **Metotrexát v dávkách > 15 mg týdně** s kyselinou acetylsalicylovou v dávkách užívaných k inhibici agregace krevních destiček: zvýšení toxicity metotrexátu, zejména hematologické toxicity (snížení renální clearance metotrexátu vlivem kyseliny acetylsalicylové). Krevní obraz by měl být během prvních týdnů podávání této kombinace sledován každý týden. Pacienti s poruchou funkce ledvin (vč. mírného stupně poruchy funkce ledvin) a starší pacienti by měli být sledováni častěji.
- **Klopidogrel** (ve schválených indikacích pro tuto kombinaci u pacientů s akutním koronárním syndromem): zvýšené riziko krvácení. Doporučuje se klinické monitorování.

- **Gastrointestinální topické léčivé přípravky, antacida a aktivní uhlí:** zvýšené vylučování salicylátů ledvinami způsobené alkalickou reakcí moče. Mezi podáním salicylátu a těchto látek je nutné dodržovat alespoň dvouhodinový interval.
- **Pemetrexed** u pacientů s normální funkcí ledvin: zvýšené riziko toxicity pemetrexedu (kvůli snížení renální clearance pemetrexedu účinkem kyseliny acetylsalicylové) při protizánětlivých dávkách kyseliny acetylsalicylové. Měly by být sledovány renální funkce.
- **Nízkomolekulární hepariny** (a podobné molekuly) a nefracionované hepariny v preventivních dávkách u pacientů mladších 65 let: současné podávání ovlivňuje různou měrou hemostázu zvyšuje riziko krvácení. To by mělo být bráno v úvahu při pravidelných klinických kontrolách u pacientů mladších 65 let léčených současně heparinem (nebo podobnými molekulami) v preventivních dávkách a kyselinou acetylsalicylovou v jakékoli dávce. V případě potřeby je vhodné provádět laboratorní kontrolu.
- **Nízkomolekulární hepariny** (a podobné molekuly) a nefracionované hepariny v léčebných dávkách nebo u starších pacientů (nad 65 let) bez ohledu na dávku heparinu a pro kyselinu acetylsalicylovou v dávkách užívaných k inhibici agregace destiček: zvýšené riziko krvácení (inhibice funkce trombocytů, podráždění gastroduodenální sliznice kyselinou acetylsalicylovou).
- **Trombolytika:** zvýšené riziko krvácení
- **Perorální antikoagulantia** s kyselinou acetylsalicylovou v dávkách užívaných pro inhibici agregace krevních destiček: zvýšené riziko krvácení.
- **Jiná nesteroidní antiflogistika** s kyselinou acetylsalicylovou v dávkách užívaných k inhibici agregace destiček: zvýšené riziko gastrointestinálních vředů a krvácení.
- **Glukokortikoidy** (s výjimkou léčby nahrazující hydrokortizon): s kyselinou acetylsalicylovou v analgetických či v antipyretických dávkách: zvýšené riziko krvácení.
- **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu** (citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin): zvýšené riziko krvácení.
- **Ibuprofen:** Experimentální údaje ukazují, že ibuprofen může při současném podávání s aspirinem v nízkých dávkách inhibovat jeho účinek na agregaci destiček (viz bod 5.1). Nicméně, omezenost těchto dat a nepředvídatelná extrapolace údajů získaných *ex vivo* na klinický stav naznačují, že pro pravidelné užívání ibuprofenu nelze vyvodit žádné definitivní závěry a při příležitostném užívání ibuprofenu není žádný klinicky relevantní účinek pravděpodobný.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Nízké dávky < 100 mg/den

V klinických studiích se dávky do 100 mg/den používaly výlučně v porodnictví a při sledování se jeví jako bezpečné.

Dávky 100 mg až 500 mg/den

Klinické zkušenosti s podáváním kyseliny acetylsalicylové v dávkách 100 až 500 mg/den nejsou dostatečné. Proto platí stejná doporučení jako pro dávky vyšší než 500 mg/den, viz níže.

Dávky ≥ 500 mg/den

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit průběh těhotenství /nebo embryofetální vývoj. Výsledky epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů, kardiálních malformací a gastroschizy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko malformací se zvýšilo z méně než 1% na přibližně 1,5%. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trvání terapie.

U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické fáze gestace. V průběhu prvního a druhého trimestru nesmí být kyselina acetylsalicylová podána, pokud to není zcela nezbytné. Pokud je kyselina acetylsalicylová podávána ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Od 6. měsíce těhotenství může být kyselina acetylsalicylová, stejně jako všechny inhibitory syntézy prostaglandinů jednou z příčin:

- dysfunkce ledvin u plodu, která může progredovat v renální selhání se zmnožením plodové vody,
- kardiopulmonální toxicity s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a plicní hypertenzí u plodu.

V pozdní fázi těhotenství se může u matky i plodu objevit:

- prodloužení krvácivosti zapříčiněné inhibicí agregace destiček, které se může objevit i po velmi nízkých dávkách kyseliny acetylsalicylové,
- inhibice děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu.

Kyselina acetylsalicylová je ve třetím trimestru těhotenství (po 24. týdnu gestace) kontraindikována (viz bod 4.3).

Kojení:

Kyselina acetylsalicylová přechází do mateřského mléka, a proto se při jejím podávání kojení nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- Poruchy nervového systému: tinitus, pocit snížení sluchové ostrosti, bolesti hlavy. Toto jsou většinou příznaky předávkování.
- Intrakraniální krvácení.
- Vliv na GIT: peptický vřed, okultní nebo zjevná gastrointestinální hemoragie (hematemesa, meléna aj.), která může vést k anémii z nedostatku železa. Gastrointestinální krvácení se zvyšuje se zvyšováním dávk.
- Hematologické účinky: příznaky hemoragie (epistaxe, gingivoragie, purpura aj.) a zvýšená krvácivost. Tyto příznaky přetrvávají 4 až 8 dní po vysazení kyseliny acetylsalicylové. Zvýšené riziko krvácení se týká i chirurgických zákroků.
- Poruchy jater a žlučových cest: Neznámá frekvence - zvýšení hladiny jaterních enzymů, poškození jater, především hepatocelulární.
- Alergické reakce a přecitlivělost: angioneurotický edém, kopřivka, astma a anafylaktická reakce.
- Jiné: Bolesti břicha.
- Kyselina acetylsalicylová může prodlužovat porod.
- Reakce v místě vpichu: místo vpichu může být bolestivé a může se objevit lokální reakce.

4.9 Předávkování

Riziko předávkování je třeba brát v úvahu u starších pacientů a zejména u malých dětí (předávkování při léčbě nebo častěji náhodná intoxikace), kde může být předávkování fatální.

- Klinické příznaky:
 - střední intoxikace: tinitus, pocit snížení ostrosti sluchu, bolesti hlavy, závratě. Tyto příznaky ustupují při snížení dávky salicylátu.
 - závažná intoxikace: horečka, hyperventilace, ketóza, respirační alkalóza, metabolická acidóza, kóma, kardiovaskulární selhání, respirační insuficience, závažná hypoglykémie.U dětí může být předávkování fatální již při jednorázovém požití dávky 100 mg/kg.
- Léčba předávkování:
 - Okamžitý převoz do nemocnice.
 - Gastrointestinální laváž a podání aktivovaného uhlí.
 - Kontroly acidobazické rovnováhy.
 - Alkalizace moči s monitorováním pH moči.
 - Hemodialýza v případě závažné otravy.
 - Symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antikoagulancia, antiagregancia kromě heparinu

ATC klasifikace: B01A C06

Kyselina acetylsalicylová je inhibítohem trombocytární aktivace: blokováním acetylce destičkové cyklooxygenázy zabraňuje syntéze tromboxanu A₂, fyziologického aktivátoru, který je vylučován trombocyty.

Klinické farmakologické studie lysin acetylsalicylátu prokázaly, že účinná koncentrace kyseliny acetylsalicylové v plazmě je dosažena rychle po intravenózním podání: to vede k úplné inhibici syntézy sérového tromboxanu B₂ během 5 minut.

Kyselina acetylsalicylová snižuje syntézu endotheliálního prostacyklinu: klinický význam tohoto účinku nebyl dosud objasněn.

Experimentální údaje ukazují, že ibuprofen může při současném podávání s aspirinem v nízkých dávkách inhibovat jeho účinek na agregaci destiček. Ve studii, kde byla podávána jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 hodin před užitím nebo 30 minut po užití aspirinu s okamžitým uvolňováním (81 mg), bylo zjištěno snížení účinku aspirinu na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Nicméně, omezenost těchto dat a nepředvídatelná extrapolace údajů získaných *ex vivo* na klinický stav naznačují, že pro pravidelné užívání ibuprofenu nelze vyvodit žádné definitivní závěry a při příležitostném užívání ibuprofenu není žádný klinicky relevantní účinek pravděpodobný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rozpuštění lysin acetylsalicylátu v rozpouštědle na injekční roztok je rychlé a úplné.

Kyselina acetylsalicylová je rychle deacetylována na kyselinu salicylovou plazmatickými esterasami. Kyselina salicylová se váže výhradně na bílkoviny krevní plazmy. Kyselina acetylsalicylová má poločas eliminace přibližně 15-20 minut, zatímco poločas kyseliny salicylové je mezi 2,5 až 3 hodinami, ale může být ještě delší, podle velikosti podané dávky. Vylučování močí se zvyšuje se vzrůstajícím pH moči.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost přípravku je ověřena dlouhodobou klinickou praxí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Zapertlovaná lahvička z bezbarvého skla obsahující bílý prášek, bromobutylová pryžová zátka, Al uzávěr a ampulka z bezbarvého skla s OPC (one point cut) odlamovacím systémem obsahující rozpouštědlo, vložka z plastu s přepážkami, krabička.

Velikost balení:

- a) 6x lahvička s práškem + 6x ampule s rozpouštědlem á 5 ml
- b) 20x lahvička s práškem + 20x ampule s rozpouštědlem á 5 ml

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Rozpusťte obsah lahvičky v 5 ml vody na injekci těsně před použitím.

Přípravek aplikujte intravenózně během 1-3 minut.

Přípravek může být podán společně s roztokem chloridu sodného, glukosy nebo sorbitolu. Nesmí se míchat v jedné stříkačce s jinými parenterálně podávanými přípravky.

Roztok, který není čirý nebo obsahuje krystaly, zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

16/078/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.4.2002 / 9.9. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

11.4.2012