**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

HEARTISAN 75 mg zarnās šķīstošās tabletes

HEARTISAN 150 mg zarnās šķīstošās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Heartisan 75 mg

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 75 mg acetilsalicilskābes (*Acidum acetylsalicylicum*).

Heartisan 150 mg

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 150 mg acetilsalicilskābes (*Acidum acetylsalicylicum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Zarnās šķīstošā tablete

75 mg: balta, sirds formas, abpusēji izliekta apvalkotā tablete

150 mg: balta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Išēmiskā sirds slimība un klīniski stāvokļi, kad ieteicama trombocītu agregācijas profilakse:

* nestabila stenokardija anamnēzē, izņemot akūtās fāzes laikā;
* miokarda infarkta sekundārā profilakse;
* šunta oklūzijas profilakse pēc aortokoronārās šuntēšanas operācijas (*coronary artery bypass grafting* - *CABG*);
* koronārā angioplastija, izņemot akūtās fāzes laikā;

tranzitoras išēmijas lēkmes (TIL) un išēmiska cerebrovaskulāra notikuma (ICN) sekundārā profilakse, ar nosacījumu, ka izslēgta intracerebrāla asiņošana.

Heartisan nav ieteicams lietot neatliekamās situācijās. To lieto tikai sekundārai profilaksei hronisku slimību gadījumā.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

* Nestabila stenokardija anamnēzē, izņemot akūtās fāzes laikā

Ieteicamā deva ir 75 mg līdz 150 mg vienreiz dienā.

* Miokarda infarkta sekundārā profilakse

Ieteicamā deva ir 75 mg līdz 150 mg vienreiz dienā.

* Šunta oklūzijas profilakse pēc aortokoronārās šuntēšanas operācijas (*CABG*)

Ieteicamā deva ir 75 mg līdz 150 mg vienreiz dienā.

* Koronārā angioplastija, izņemot akūtās fāzes laikā

Ieteicamā deva ir 75 mg līdz 150 mg vienreiz dienā.

- Tranzitoras išēmijas lēkmes (TIL) un išēmiska cerebrovaskulāra notikuma (ICN) sekundārā profilakse; ar nosacījumu, ka izslēgta intracerebrāla asiņošana

Ieteicamā deva ir 75 mg līdz 150 mg vienreiz dienā.

*Gados vecāki pacienti*

Acetilsalicilskābe gados vecākiem pacientiem jālieto piesardzīgi, jo viņi vairāk pakļauti nevēlamo blakusparādību rašanās riskam. Parasto devu pieaugušiem ieteicams lietot tad, ja nav nieru vai aknu darbības traucējumu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Terapija jāpārskata pēc regulāriem laika intervāliem.

*Pediatriskā populācija*

Heartisan kontrindicēts pediatriskajā populācijā līdz 16 gadu vecumam (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi un aknu darbības traucējumi*

Heartisan jālieto piesardzīgi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Jāizvairās, ja ir smagi nieru vai aknu darbības traucējumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tablete jānorij vesela pēc ēšanas, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu (1/2 glāzes ūdens).

Zarnās šķīstošām tabletēm ir apvalks, kas nesadalās kuņģī, līdz ar to samazinās acetilsalicilskābes kairinošā iedarbība uz kuņģa gļotādu.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Hemorāģiskā diatēze; koagulācijas traucējumi: hemofīlija, trombocitopēnija.

Aktīva peptiska čūla vai recidivējoša peptiska čūla un/vai kuņģa/zarnu vai cita veida asiņošana, piemēram, cerebrovaskulāra, anamnēzē.

Smagi nieru darbības traucējumi.

Smagi aknu darbības traucējumi.

Smaga dekompensēta sirds mazspēja.

Anamnēzē aspirīna izraisīta astmas lēkme, lietojot salicilātus vai līdzīgas iedarbības zāles, īpaši nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL).

Metotreksāta vienlaicīga lietošana devā 15 mg nedēļā vai lielākās devās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trešais grūtniecības trimestris.

Bērni un pusaudži, kas jaunāki par 16 gadiem, Reja sindroma riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Heartisan nav piemērots, lai to lietotu kā pretiekaisuma/pretsāpju/pretdrudža līdzekli.

Pacientiem ar glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes deficītu acetilsalicilskābe jālieto piesardzīgi, jo var rasties hemolītiska anēmija.

Pacienti ar paaugstinātu jutību pret nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem drīkst lietot acetilsalicilskābi tikai pēc ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

Acetilsalicilskābe var veicināt bronhospazmu un astmas lēkmi vai citu paaugstinātas jutības reakciju. Riska faktori ir astma, hroniskas elpceļu slimības, siena drudzis ar deguna polipi. Tas pats attiecināms uz pacientiem ar alerģiskām reakcijām pret citām vielām (piemēram, ar ādas reakcijām, niezi vai nātreni).

Piesardzība jāievēro pacientiem, kas vienlaicīgi saņem zāles, kas var palielināt čūlas vai asiņošanas risku, piemēram, iekšķīgi lietojami kortikosteroīdi, antikoagulanti, piemēram, varfarīns, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu), un pacientiem ar pastiprinātu noslieci uz asiņošanu (piemēram, K vitamīna deficīts).

Acetilsalicilskābe jālieto piesardzīgi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem; smagu nieru vai aknu darbības traucējumu gadījumā šo zāļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kam anamnēzē ir kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla, acetilsalicilskābe jālieto piesardzīgi, jo tā var saasināt peptiskas čūlas slimību un izraisīt asiņošanu no kuņģa un zarnu trakta.

Pacientiem ar gastrointestinālu toksicitāti anamnēzē, īpaši gados vecākiem pacientiem, jāziņo ārstam par jebkuriem neparastiem simptomiem gremošanas traktā (īpaši gastrointestinālu asiņošanu), īpaši ārstēšanās sākumā.

Ja rodas gastrointestināla asiņošana vai veidojas čūla, terapija jāpārtrauc.

Antitrombotiskās aktivitātes dēļ acetilsalicilskābe var izraisīt ilgstošu asiņošanu ķirurģiskas operācijas laikā vai pēc tās (ieskaitot nelielas procedūras, piemēram, zoba ekstrakciju). Acetilsalicilskābi nedrīkst lietot 5 dienas pirms plānveida operācijas, īpaši acu un ausu operācijām.

Heartisan neiesaka lietot menstruāciju laikā, jo tā var pastiprināt menstruālo asiņošanu.

Acetilsalicilskābe pat mazās devas samazina urīnskābes izdalīšanos. Tāpēc pacientiem ar pavājinātu urīnskābes izdalīšanos var būt podagras lēkme.

Gados vecāki pacienti ir īpaši jutīgi pret nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, tai skaitā acetilsalicilskābes, blakusparādībām, īpaši gastrointestinālu asiņošanu un perforāciju, kas var būt letāla. Gastrointestinālas asiņošanas riska dēļ gados vecākiem pacientiem jāizvairās no pastāvīgas ilgstošas aspirīna lietošanas. Ja nepieciešama ilgstoša terapija, pacienti regulāri jāpārbauda (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pirms uzsākt kardiovaskulāras vai cerebrovaskulāras slimības ilgstošu ārstēšanu ar acetilsalicilskābi mazās devās ārstam jāizvērtē individuāla pacienta relatīvā riska un ieguvuma attiecība.

Pacientiem ar hipertensiju un/vai sirds mazspēju anamnēzē jāievēro piesardzība, jo ir saņemti ziņojumi par šķidruma aizturi un tūsku saistībā ar NPL lietošanu.

Ļoti retos gadījumos saistībā ar acetilsalicilskābes lietošanu saņemti ziņojumi par smagām ādas reakcijām, no kurām dažas bija letālas, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Heartisan jāpārtrauc lietot, tiklīdz parādās ādas izsitumi, gļotādas bojājumi vai kāda no paaugstinātas jutības pazīmēm.

*Pediatriskā populācija*

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 16 gadiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Acetilsalicilskābe dažiem bērniem var veicināt Reja sindroma attīstību.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā zarnās šķīstošajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kontrindicētas kombinācijas

*Metotreksāta deva 15 mg nedēļā vai lielāka*

Acetilsalicilskābe paaugstina metotreksāta toksisko iedarbību uz kaulu smadzenēm, jo nestreoīdie pretiekaisuma līdzekļi, tai skaitā acetilsalicilskābe, samazina metotreksāta nieru klīrensu. Salicilāti aizstāj metotreksātu tā saistīšanās vietā ar plazmas proteīniem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kombinācijas, kas jālieto piesardzīgi vai jāņem vērā

*Metotreksāta deva mazāka par 15 mg nedēļā*

Acetilsalicilskābe pastiprina metotreksāta toksisko ietekmi uz kaulu smadzenēm, jo nestreoīdie pretiekaisuma līdzekļi, tai skaitā acetilsalicilskābe, samazina metotreksāta nieru klīrensu. Salicilāti aizstāj metotreksātu tā saistīšanās vietā ar plazmas proteīniem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Ibuprofēns*

Eksperimentāli dati liecina, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā ibuprofēns var inhibēt mazās devās lietotas acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju. Tomēr šo datu ierobežotais apjoms un neskaidrības, kas saistīta ar *ex vivo* datu ekstrapolēšanu uz klīniskām situācijām, nozīmē, ka nevar izdarīt pārliecinošus secinājumus par regulāru ibuprofēna lietošanu, un maz ticama klīniski nozīmīga ietekme, lietojot ibuprofēnu neregulāri (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Antikoagulanti, piemēram, kumarīna atvasinājumi, heparīns*

Vienlaicīga acetilsalicilskābes un antikoagulantu, piemēram, varfarīna, lietošana var pastiprināt antikoagulantu aktivitāti: paaugstināt asiņošanas ilguma un asiņošanas risku, kas rodas aizvietojot iekšķīgi lietojamos antikoagulantus no vietām, kur tie saistās ar plazmas proteīniem, un acetilsalicilskābes antitrombotiskas aktivitātes dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori* (*SSAI*)

Sinerģiskas iedarbības dēļ paaugstinās gastrointestinālas asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Citi NPL, tai skaitā salicilāti*

Vienlaicīga acetilsalicilskābes un citu NPL lietošana sinerģiskas darbības dēļ paaugstina kuņģa un/vai divpadsmitpirkstu zarnas gļotādas bojājuma, gastrointestinālas asiņošanas un nieru bojājuma risku.

*Zāles, kas paaugstina urīnskābes ekskrēciju urinā, piemēram, benzbromarons un probenecīds*

Acetilsalicilskābes lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas paaugstina urīnskābes sekrēciju, samazina pretpodagras līdzekļu aktivitāti (konkurējoša iedarbība uz nieru kanāliņiem par urīnskābes ekskrēciju).

*Digoksīns*

Acetilsalicilskābe nomāc digoksīna nieru ekskrēciju, paaugstinot tā koncentrāciju plazmā.

*Pretdiabēta līdzekļi, piemēram, insulīns un sulfonilurīnvielas līdzekļi*

Hipoglikēmiskās darbības dēļ, kā arī aizstājot sulfonilurīnvielas līdzekļus to saistīšanās vietā ar plazmas proteīniem, acetilsalicilskābe var paaugstināt pretdiabēta līdzekļu hipoglikēmisko iedarbību.

*Trombolītiskās zāles vai citi antitrombocitārie līdzekļi (piemēram, tiklopidīns)*

Vienlaicīga lietošana ar acetilsalicilskābi var paaugstināt asiņošanas ilguma un hemorāģijas risku.

*Diurētiskie līdzekļi*

Samazinātas glomerulārās filtrācijas dēļ, ko izraisa pazemināta prostaglandīnu sintēze nierēs, organismā notiek nātrija un ūdens aizture un tādēļ samazinās diurētisko līdzekļu aktivitāte.

Acetilsalicilskābe var pastiprināt furosemīda ototoksicitāti.

*Sistēmiskie kortikosteroīdi*

Vienlaicīga lietošana ar acetilsalicilskābi var paaugstināt gastrointestinālas čūlas un asiņošanas risku, samazināt salicilāta plazmas koncentrāciju kortikosteroīdu terapijas laikā vai salicilāta pārdozēšanas risku pēc kortikosteroīdu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Vienlaicīga AKE inhibitoru lietošana*

Pavājināta antihipertensīvā iedarbība samazinātas nieru glomerulārās filtrācijas dēļ, ko izraisa samazināta prostaglandīnu sintēze nierēs, kas nodrošina vazodilatāciju.

*Valproiskābe*

Acetilsalicilskābe aizstāj valproiskābi saistīšanās vietās ar plazmas proteīniem, līdz ar ko paaugstina valproiskābes toksisko iedarbību. Sinerģiskas darbības dēļ valproiskābe pastiprina acetilsalicilskābes antitrombocitāro iedarbību.

*Metamizols*

Lietojot vienlaicīgi, metamizols var samazināt acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju. Tādēļ šī kombinācija piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri kardiovaskulārai aizsardzībai lieto mazas aspirīna devas.

*Alkohols*

Vienlaicīga acetilsalicilskābes un alkohola lietošana paaugstina gastrointestinālo blakusparādību risku, piemēram, gastrointestinālu čūlu un asiņošanas risku.

*Karboanhidrāzes inhibitori*

Samazināta acetazolamīda ekskrēcija; lietojot lielas acetilsalicilskābes un karboanhidrāzes inhibitoru devas, pacientiem novēroja salicilātu intoksikāciju. Vienlaicīga karboanhidrāzes inhibitoru, piemēram, acetazolamīda, un salicilātu lietošana var izraisīt smagu acidozi un centrālās nervu sistēmas toksicitāti.

*Antacīdi un adsorbenti*

Sārmainā urīnā acetilsalicilskābes ekskrēcija palielinās; iespējams, ka kaolīns samazina absorbciju. Pacientiem jāiesaka vienlaikus nelietot antacīdus, lai izvairītos no priekšlaicīgas zāļu atbrīvošanās.

*Antibakteriālie līdzekļi*

Sulfonamīdu toksicitāte var palielināties.

*Ciklosporīns*

Vienlaicīga ciklosporīna un NPL lietošana var paaugstināt ciklosporīna nefrotoksisko iedarbību.

*Pretvemšanas līdzekļi*

Metoklopramīds pastiprina acetilsalicilskābes darbību, palielinot absorbciju.

*Leikotriēna antagonisti*

Zafirlukasta plazmas koncentrācija paaugstinās.

*Vairogdziedzera darbības testi*

Acetilsalicilskābe var ietekmēt vairogdziedzera funkcionālos testa rezultātus.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

*Mazas devas (līdz 100 mg dienā)*

Klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka ierobežota lietošana grūtniecības laikā līdz 100 mg dienā, pastiprināti novērojot, ir droša.

*100 - 500 mg dienā*

Nav pietiekamas klīniskās pieredzes, lietojot devas no 100 mg dienā līdz 500 mg dienā. Tāpēc turpmāk minētie ieteikumi par 500 mg dienā un lielākām devām attiecināmi arī uz šo devu intervālu.

*500 mg dienā un vairāk*

Prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var negatīvi ietekmēt grūtniecību un/vai embriofetālo attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati liecina par paaugstinātu spontānā aborta, sirds patoloģijas un gastrošīzes risku, lietojot prostaglandīnu sintēzes inhibitorus agrīnā grūtniecības laikā. Absolūtais kardiovaskulārās patoloģijas risks palielinājās no mazāk nekā 1% līdz aptuveni 1,5%. Uzskata, ka risks palielinās proporcionāli devai un lietošanas ilgumam.

Dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitori palielināja apaugļotas olšūnas pirms- un pēcimplantācijas bojāeju un embriofetālo mirstību. Ir ziņots par paaugstinātu dažādu patoloģiju sastopamību, tai skaitā kardiovaskulāru, dzīvniekiem, kas lietoja prostaglandīnu sintēzes inhibitorus organoģenēzes laikā. Pirmā un trešā grūtniecības trimestra laikā acetilsalicilskābi lietot nedrīkst, ja vien nav skaidras nepieciešamības. Ja acetilsalicilskābi lieto sieviete, kas vēlas, lai iestājas grūtniecība, vai grūtniecības pirmā un otrā trimestra laikā, devai jābūt iespējami mazai un ārstēšanās ilgumam iespējami īsam.

Trešā grūtniecības trimestra laikā visiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoriem var būt šāda ietekme uz augli:

- kardiopulmonāla toksicitāte (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* slēgšanos un plaušu hipertensiju);

- nieru disfunkcija, kas var progresēt līdz nieru mazspējai un oligohidramnijai.

Grūtniecības beigās visiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoriem var būt šāda ietekme uz māti un jaudzimušo:

* iespējama asiņošanas laika pagarināšanās un antitrombocitāra iedarbība, kas var izpausties, lietojot pat ļoti mazas devas;
* dzemdes kontrakciju nomākums, kas var aizkavēt vai pagarināt dzemdības.

Tāpēc trešā grūtniecības trimestra laikā acetilsalicilskābi lietot nedrīkst.

Barošana ar krūti

Tā kā acetilsalicilskābe izdalās mātes pienā, mātes, kuras baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot acetilsalicilskābi, jo pastāv Reja sindroma attīstības risks bērnam. Lielas devas mātei var pavājināt bērna trombocītu funkciju.

Fertilitāte

Nav pieejami kontrolēti pētījumi par acetilsalicilskābes potenciālo ietekmi uz fertilitāti.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Acetilsalicilskābe neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Blakusparādības ir sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Blakusparādību definīcija katrai orgānu sistēmu klasei: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi**

*Reti*:smaga asiņošana, piemēram, gastrointestināla un intrakraniāla asiņošana.

*Nav zināmi*: paaugstināts asiņošanas risks, asiņošanas laika pagarināšanās, trombocitopēnija.

Novēroja asiņošanu, piemēram, perioperatīvu asiņošanu, hematomu, deguna asiņošanu, uroģenitālu asiņošanu, smaganu asiņošanu.

Asiņošana var izraisīt akūtu vai hronisku anēmiju hemorāģijas dēļ un/vai dzelzs deficīta anēmiju (piemēram, mikroasiņošanas rezultātā), kam raksturīgas laboratoriskas un klīniskas pazīmes, piemēram, vājums, bālums, hipoperfūzija. Pacientiem ar glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6PDD) deficītu var rasties hemolītiskā anēmija.

**Imūnās sistēmas traucējumi**

*Reti*: paaugstinātas jutības reakcijas, kam raksturīgas laboratoriskas un klīniskas pazīmes, tai skaitā angioedēma, ādas reakcijas, tūska, smagas paaugstinatas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks.

**Vielmaiņas un uztures traucējumi**

*Ļoti reti*:hipoglikēmija.

**Sirds funkcijas traucējumi**

*Nav zināmi*: paaugstinātas jutības reakcijas, kam raksturīgas laboratoriskas un klīniskas pazīmes, tai skaitā kardiorespiratoriski traucējumi.

Saistībā ar NPL, tai skaitā acetilsalicilskābes, lietošanu saņemti ziņojumi par tūsku, hipertensiju un sirds mazspēju.

**Nervu sistēmas traucējumi**

*Reti*:smaga asiņošana, piemēram, intracerebrāla hemorāģija (īpaši pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju un/vai vienlaicīgi lietojot antihemostatiskus līdzekļus), kas individuālos gadījumos var būt dzīvībai bīstami.

*Nav zināmi*: *vertigo* un troksnis ausīs, kas parasti ir pārdozēšanas simptomi.

**Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

*Bieži*:dispepsija (dedzināšana pakrūtē, slikta dūša un vemšana), sāpes vēderā.

*Reti*: gastrointestināls iekaisums, kuņģa un/vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kas ļoti retos gadījumos izraisa gastrointestinālu hemorāģiju un perforāciju, kam raksturīgas klīniskas un laboratoriskas pazīmes.

**Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības**

*Reti*: paaugstinātas jutības reakcijas, kam raksturīgas laboratoriskas un klīniskas pazīmes, tai skaitā astma, bronhospazmas.

**Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi**

*Reti*: pārejoši aknu darbības traucējumi ar paaugstinātu transamināžu līmeni.

*Nav zināmi*: aknu mazspēja; Reja sindroms.

**Ādas un zemādas audu bojājumi**

*Ļoti reti:* bullozas reakcijas, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze.

*Nav zināmi*: paaugstinātas jutības reakcijas, kam raksturīgas laboratoriskas un klīniskas pazīmes, tai skaitā izsitumi, nātrene, nieze.

**Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**

*Ļoti reti:* nieru darbības traucējumi, urātu nierakmeņi.

**Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības**

*Reti*: menorāģija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā īpaša uzmanība nepieciešama gados vecākiem pacientiem un it īpaši maziem bērniem , jo šiem pacientiem tā var būt letāla.

Netīša pārdozēšana maz iespējama, jo acetilsalicilskābes deva ir maza.

Tīšas liela tablešu skaita norīšanas rezultātā toksisks līmenis asinīs var tikt sasniegts, arī vēlīni - līdz pat 12 stundu laikā.

Norijot lielu skaitu zarnās šķīstošu tablešu, kuņģī var veidoties salipušu tablešu konglomerāts, ko grūti izvadīt.

Simptomi

Parasti pārdozēšanas simptomi ir: troksnis ausīs, hiperventilācija, drudzis, slikta dūša, vemšana, neskaidra redze, galvassāpes, reibonis, apjukums, skābju-sārmu un elektrolītu līdzsvara traucējumi, hipoglikēmija, ādas izsitumi.

Akūtas pārdozēšanas gadījumā var rasties delīrijs, trīce, elpas trūkums, svīšana, uzbudinājums un koma. Par intoksikāciju liecina salicilātu koncentrācija plazmā >350 mg/l (2,5 mmol/l). Vairums nāves gadījumu novēroti pacientiem, kuriem koncentrācija plazmā pārsniedza 700 mg/l (5,1 mmol/l). Reizes devas, kas mazākas par 100 mg/kg, maz ticams, ka izraisīs smagu saindēšanos.

Jauktu respiratorisku alkalozi un metabolisku acidozi ar normālu vai augstu arteriālo pH (normāla vai pazemināta ūdeņraža jonu koncentrācija) parasti novēro pieaugušiem vai bērniem, kas vecāki par 4 gadiem. Četrus gadus veciem un jaunākiem bērniem parasti novēro metabolisko acidozi ar zemu arteriālo pH (paaugstināta ūdeņraža jonu koncentrācija). Acidoze var pastiprināt salicilātu izkļūšanu cauri hematoencefāliskai barjerai.

Ārstēšana

Ārstēšanas mērķis ir samazināt zāļu uzsūkšanos, izvadot kuņģa saturu (izraisot vemšanu vai kuņģa skalošanas veidā – ja pēc zaļu norīšanas nav pagājis vairāk par vienu stundu), paātrināt zāļu izvadīšanu, kontrolēt šķidruma un elektrolītu līdzsvaru, seruma salicilātu līmeni, urīna pH, arteriālo asiņu gāzu sastāvu, seruma kreatinīna, plazmas glikozes un urīnvielas slāpekļa līmeni asinīs, kā arī ķermeņa temperatūras un elpošanas normalizēšanos.

Lai samazinātu acetilsalicilskābes uzsūkšanos, jāordinē aktivētā ogle ūdens suspensijas veidā (50-100 g deva pieaugušajiem un 30-60 g bērniem).

Elimināciju pastiprina urīna alkalizācija, ko panāk ordinējot 1,26% nātrija bikarbonātu. Jākontrolē urīna pH. Metaboliskā acidoze jākoriģē intravenozi ievadot 8,4% nātrija bikarbonātu (vispirms jāpārbauda kālija līmenis serumā). Hipokaliēmija jākoriģē pirms nātrija bikarbonāta ievadīšanas, jo urīna alkalizācija būs mazāk efektīva, ja kālija plazmas līmenis būs zemāks par 4,0 mmol/l. Forsētā diurēze nav piemērota, jo tā nepalielina salicilātu izvadīšanu un var izraisīt plaušu tūsku.

Smagas saindēšanās gadījumā izvēles metode ir hemodialīze, tā jāapsver pacientiem ar plazmas salicilātu koncentrāciju >700 mg/l (5,1 mmol/l) vai zemāku, ja ir smags klīniskais stāvoklis un metabolisma traucējumi. Pacientiem, kas jaunāki par 10 gadiem vai vecāki par 70 gadiem, ir paaugstināts salicilātu toksicitātes risks, viņiem hemodialīze var būt nepieciešama agrāk.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu ATĶ kods: B01AC06

Acetilsalicilskābe ir neatgriezenisks ciklooksigenāzes inhibitors, kas inhibē prostaglandīnu sintēzi no arahidonskābes. Šis darbības mehānisms ir atbildīgs par pretiekaisuma, pretdrudža un pretsāpju iedarbību.

Visnozīmīgākā acetilsalicilskābes mazu devu 75-150 mg iedarbība ir tromboksāna A2 sintēzes inhibīcija. Tā ir viela, kas pastiprina trombocītu agregāciju un izraisa asinsvadu nosprostošanos. Trombocītu ciklooksigenāzes inhibīcija samazina to agregācijas spēju. Trombocītu agregācija ir pamatprocess, kas nosaka pakāpenisku koronāro asinsvadu sašaurināšanos sirds išēmiskās slimības gadījumā. Trombocītu agergāta palielināšanās aterosklerotiski izmainītos asinsvadu segmentos veido trombu, pakāpeniski pasliktinot miokarda apasiņošanu, kamēr rodas miokarda infarkts. Vairāku kontrolētu pētījumu rezultāti liecina, ka optimāla trombocītu ciklooksigenāzes inhibēšana, salīdzinot ar asinsvadiem, var tikt sasniegta, lietojot mazas acetilsalicilskābes devas, no 40 mg līdz 150 mg dienā. Uzskata, ka acetilsalicilskābes mazas devas zarnās šķīstošas tabletes veidā, kas novērš aktīvās vielas izdalīšanos kuņģī, portālajā asinsritē rada pietiekami augstu koncentrāciju, lai inhibētu trombocītu ciklooksigenāzi, un zema koncentrācija perifērajā asinsritē pasargā no pārāk spēcīgas prostaciklīna sintēzes inhibīcijas asinsvadu sienās un blakusparādībām.

Tāpēc mazu acetilsalicilskābes devu iedarbība var būt daudz efektīvāka nekā lielu devu iedarbība, tai pat laikā izraisot mazāk blakusparādību.

Eksperimentālie dati liecina, ka ibuprofēns, lietojot vienlaicīgi, var inhibēt mazu acetilsalicilskābes devu iedarbību uz trombocītu agregāciju. Vienā pētījumā, lietojot vienu 400 mg ibuprofēna devu 8 stundas pirms vai 30 minūtes pēc ātras darbības acetilsalicilskābes devas (81 mg), samazinājās ASS iedarbība uz tromboksāna veidošanos vai trombocītu agregāciju. Tomēr šo datu ierobežots skaits un neskaidrība, kas saistīta ar *ex vivo* datu ekstrapolēšanu uz klīniskām situācijām, nozīmē, ka nevar izdarīt pārliecinošus secinājumus par regulāru ibuprofēna lietošanu, un maz ticama klīniski nozīmīga ietekme, lietojot ibuprofēnu neregulāri.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Acetilsalicilskābes uzsūkšanās no zarnās šķīstošām tabletēm atšķiras no tradicionālajām zāļu formām. Tā sākas 3-6 stundas pēc zāļu lietošanas. Tas pierāda, ka apvalks efektīvi novērš tabletes sadalīšanos kuņģī.

Maksimālā plazmas koncentrācija tiek sasniegta apmēram pēc 6 stundām un ir apmēram 12,7 μg/ml 150 mg zarnās šķīstošai tabletei un 6,72 μg/ml 75 mg zarnās šķīstošai tabletei.

Ēdiens kuņģa un zarnu traktā aizkavē uzsūkšanos, bet nesamazina acetilsalicilskābes biopieejamību.

80-100% lietotās acetilsalicilskābes devas uzsūcas kuņģa-zarnu traktā.

Izkliede

Acetilsalicilskābe ātri un plaši izkliedējas audos un ķermeņa šķidrumos. Relatīvais izkliedes tilpums ir apmēram 0,15-0,2 l/kg; tas palielinās proporcionāli zāļu koncentrācijai serumā.

Apmēram 33% zāļu saistās ar palzmas olbaltumvielām pie seruma koncentrācijas 120 μg/ml. Zāļu saistīšanās apjoms ar proteīniem ir atkarīgs no albumīna koncentrācijas; veseliem brīvprātīgajiem tas samazinājās proporcionāli albumīna koncnetrācijas samazinājumam. Nieru mazspējas gadījumā, grūtniecības laikā un jaundzimušajiem acetilsalicilskābes saistīšanās ar plazmas proteīniem samazinās ne tikai hipoalbuminēmijas ietekmē, bet arī uzkrājoties tādām endogēnām vielām, kas aizvieto zāles to saistīšanās vietā ar proteīniem.

Biotransformācija

Acetilsalicilskābe uzsūkšanās laikā daļēji metabolizējas. Šo procesu ietekmē esterāze, galvenokārt aknās, bet arī asins serumā, eritrocītos un sinoviālajā šķidrumā.

Salicilāti konjugējas galvenokārt ar glicīnu, veidojot salicilurīnskābi, un ar glikuronskābi veidojot salicilfenolglikuronīdu un salicilacilglikuronīdu; tikai neliela daļa no tiem hidroksilējas par dihidroksibenzoiskābi, 2,3- dihidroksibenzoiskābi un 2,3,5-trihidroksibenzoiskābi. Sievietēm hidroksilēšanas process ir lēnāks (zemāka seruma esterāzes aktivitāte).

Eliminācija

Acetilsalicilskābes plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 2-3 stundas. Atšķirībā no citiem salicilātiem nehidrolizēta acetilsalicilskābe pēc atkārtotas lietošanas neuzkrājas asins serumā. Tikai apmēram 1% no iekšķīgi lietotas acetilsalicilskābes devas izdalās urīnā nehidrolizētā veidā, atlikusī daļa izdalās salicilātu un to metabolītu veidā. Pacientiem ar normālu nieru darbību 80-100% reizes devas izdalās ar urīnu 24-72 stundu laikā.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Acetilsalicilskābes neklīniskais drošuma profils ir labi dokumentēts.

Pētījumos ar dzīvniekiem lielas salicilātu devas izraisīja nieru bojājumus, citu orgānu bojājumus nekonstatēja. Acetilsalicilskābes mutagenitāte ir plaši pētīta *in vitro* un *in vivo*; nozīmīgi mutaģenēzes potenciāla pierādījumi netika atrasti. Tas pats attiecas arī uz kanceroģenēzes pētījumiem.

Pētījumos ar dzīvniekiem salicilātiem konstatēta teratogēniska ietekme uz vairākām dzīvnieku sugām. Aprakstīti implantācijas traucējumi, embriotoksiska un fetotoksiska iedarbība, kā arī traucētas spējas mācīties zāļu iedarbībai pakļautu vecāku pēcnācējiem.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols*:

Pulverveida celuloze

Kukurūzas ciete

Nātrija cietes glikolāts (C tips)

*Apvalks*:

Hipromeloze

Trietilcitrāts

Simetikona emulsija

*Acryl-Eze* *White:*

* metakrilskābes–etilakrilāta kopolimērs
* titāna dioksīds
* koloidālais bezūdens silīcija oksīds
* nātrija hidrogēnkarbonāts
* nātrija laurilsulfāts

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/PVH/PVDH blisteri kartona kastītē.

Iepakojuma lielums:

Heartisan 75 mg: 30, 60 vai 120 tabletes;

Heartisan 150 mg: 30 vai 60 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

19, Pelplińska Street

83-200 Starogard Gdański

Polija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

75 mg: 16-0238

150 mg: 16-0239

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 20.12.2016

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 07.05.2021

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

11/2021