

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Aspirin® plus C forte, 800 mg/480 mg, šumeće tablete

INN: acetilsalicilna kiselina/askorbinska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna šumeća tableta sadrži 800 mg acetilsalicilne kiseline i 480 mg askorbinske kiseline.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedna šumeća tableta sadrži 474 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta.

Bela do skoro bela, tableta sa utisnutom oznakom proizvođača („Bayer krst“) u krugu sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija blagog do umerenog bola, kao što je glavobolja, zubobolja i menstrualni bol. Simptomatska terapija bola i povišene telesne temperature kod obične prehlade ili kod simptoma nalik gripu.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Acetilsalicilnu kiselinu ne treba uzimati duže od 3 dana (za terapiju febrilnih stanja), ili duže od 3 do 4 dana (za terapiju bola), osim ukoliko lekar nije drugačije propisao.

Odrasli i adolescenti (uzrasta 16 godina i stariji)

Jedna šumeća tableta po pojedinačnoj dozi, koja se može ponoviti po potrebi, nakon intervala od najmanje 4 sata. Maksimalna dnevna doza ne sme prekoračiti 3 šumeće tablete što odgovara maksimalnoj dnevnoj dozi acetilsalicilne kiseline od 2400 mg acetilsalicilne kiseline.

Stariji pacijenti (65 godina i stariji) i pacijenti sa malom telesnom masom

Acetilsalicilnu kiselinu treba uzimati sa oprezom kod starijih pacijenata usled potencijalnih komorbiditeta, kao i kod pacijenata sa malom telesnom masom (videti odeljke 4.3 i 4.4). Treba uzeti najmanju efektivnu dozu.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre

Acetilsalicilnu kiselinu treba uzimati sa oprezom kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.4). Preporučuje se smanjenje doze ili produženje intervala između doza.

Acetilsalicilna kiselina je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa insuficijencijom bubrega ili sa oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom

Acetilsalicilnu kiselinu treba uzimati sa oprezom kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega ili sa oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom (videti odeljak 4.4). Preporučuje se smanjenje doze ili produženje intervala između doza.

Acetilsalicilna kiselina je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega ili teškom, nekontrolisanom srčanom insuficijencijom (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Lek se ne primenjuje kod dece mlađe od 16 godina (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Oralna upotreba. Pre upotrebe, šumeću tabletu rastvoriti u čaši vode. Šumeću tabletu ne treba uzimati na prazan stomak kako bi se smanjila iritacija želuca.

4.3. Kontraindikacije

Acetilsalicilna kiselina i askorbinska kiselina ne smeju se primenjivati u sledećim slučajevima:

- kod dece i adolescenta uzrasta do 16 godina (videti odeljke 4.2 i 4.4),
- preosetljivost na aktivne supstance acetilsalicilnu kiselinu, askorbinsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili na druge nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) (unakrsna reakcija),
- kod pacijenta sa već postojećom mastocitozom, kod kojih primena acetilsalicilne kiseline može da izazove teške reakcije preosetljivosti (uključujući cirkulatorni šok sa crvenilom uz osećaj vrućine, hipotenzijom, tahikardijom i povraćanjem),
- kod pacijenata koji u anamnezi imaju astmu uzrokovanu primenom acetilsalicilne kiseline ili lekovima sa sličnim dejstvom, naročito nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL),
- u poslednjem trimestru trudnoće (preko 24 nedelja trudnoće) (videti odeljak 4.6),
- kod akutnog peptičkog ulkusa,
- kod stečene ili nasledne hemoragijske dijateze,
- kod teške insuficijencije bubrega,
- kod teške insuficijencije jetre,
- kod teške, nekontrolisane srčane insuficijencije,
- kod pacijenata koji istovremeno uzimaju metotreksat u dozi od 15 mg/nedeljno ili većim (videti odeljak 4.5),
- kod istovremene primene oralnih antikoagulanasa sa acetilsalicilnom kiselinom kod pacijenata koji u anamnezi imaju gastroduodenalni ulkus (videti odeljak 4.5),
- nefrolitijaza ili nefrolitijaza u anamnezi,
- hiperoksalurija,
- hemohromatoza.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Acetilsalicilnu kiselinu treba uzimati sa posebnim oprezom:

- U slučaju kombinovanja sa drugim lekovima, da bi se izbegao bilo kakav rizik od predoziranja, proveriti da li se acetilsalicilna kiselina nalazi u sastavu drugog leka.
- U slučaju dugotrajne primene analgetika u većim dozama, pojava glavobolje se ne sme lečiti još većim dozama.
- Kod redovne primene analgetika, posebno kombinacija analgetika, može dovesti do pojave perzistentnih lezija bubrega, sa rizikom od razvoja insuficijencije bubrega.

Lečenje je potrebno pažljivije pratiti:

- kod pacijenata koji u anamnezi imaju gastro ili duodenalni ulkus, gastrointestinalna krvarenja ili gastritis,

- kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili kod pacijenata sa oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom (npr. renalna vaskularna bolest, kongestivna insuficijencija srca, gubitak volumena krvi, velike hirurške intervencije, sepsa ili velika krvarenja), jer acetilsalicilna kiselina može da poveća rizik od oštećenja funkcije bubrega i akutne insuficijencije bubrega,
- kod pacijenata sa insuficijencijom jetre,
- kod pacijenata sa astmom: učestalost napada astme, kod nekih pacijenata, može biti povezana sa alergijom na nesteroidne antiinflamatorne lekove ili na acetilsalicilnu kiselinu; u tom slučaju, primena ovog leka je kontraindikovana (videti odeljak 4.3),
- kod pacijenata sa metroragijom ili menoragijom (rizik od povećanja volumena ili dužine trajanja menstrualnog krvarenja),
- kod istovremene primene antikoagulansa (videti odeljak 4.5).

Acetilsalicilna kiselina može izazvati bronhospazam i astmatični napad ili druge reakcije preosetljivosti. Faktori rizika su postojeća astma, polenska kijavica, polipi u nosu ili hronična respiratorna bolest. Ovo se odnosi i na pacijente koji su skloni alergijskim reakcijama (npr. reakcije kože, svrab, urtikarija) na druge alergene.

Zabeleženi su retki slučajevi akutne ishemije miokarda, sa ili bez infarkta miokarda, kao deo reakcije preosetljivosti (*Kounis*-ov sindrom) kod pacijenata lečenih acetilsalicilnom kiselinom. U slučaju potvrđenog *Kounis*-ovog sindroma izazvanog acetilsalicilnom kiselinom, treba odmah prekinuti sa upotrebom leka Aspirin plus C forte.

Gastrointestinalno krvarenje ili ulceri/perforacije, neki sa smrtnim ishodom, mogu se javiti u bilo kom trenutku lečenja, bez obzira na prethodne znake ili anamnezu pacijenta.

Relativni rizik se povećava sa povećanjem doze; pojavom gastrointestinalnih ulkusa, naročito sa komplikacijama poput krvarenja ili perforacije u anamnezi; kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa malom telesnom masom i kod pacijenata koji koriste antikoagulanse ili inhibitore agregacije trombocita (videti odeljak 4.5). U slučaju pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulkusa, terapija se mora odmah obustaviti.

Pacijente treba upozoriti na rizik od hemoragije u slučaju hirurških intervencija, uključujući manje zahvate (npr. ekstrakcija zuba), zbog inhibitornog dejstva acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita, koji se javlja čak i pri veoma malim dozama i traje nekoliko dana.

Acetilsalicilna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Ovo može dovesti do napada gihta kod pacijenata koji već imaju smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Rejev sindrom, veoma retka, životno ugrožavajuća bolest, primećena je kod dece i adolescenata sa znakovima virusnih infekcija (posebno varicele i onih uzrokovanih virusom influence). Prema tome, acetilsalicilna kiselina se kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina ne sme primenjivati, osim nakon procene lekara, kada druge mere više nisu primenjive. Ukoliko se uz navedene bolesti pojavi perzistentno povraćanje, poremećaj svesti ili neuobičajeno ponašanje, lečenje acetilsalicilnom kiselinom se mora obustaviti.

Primenu salicilata treba izbegavati i do 6 nedelja nakon vakcinacije protiv *varicella* virusa.

U određenim teškim oblicima deficijencije glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), acetilsalicilna kiselina može izazvati hemolizu. Faktori koji mogu da povećaju rizik od nastanka hemolize su npr. velike doze, povišena telesna temperatura ili akutne infekcije.

U slučaju deficijencije G6PD, acetilsalicilna kiselina mora biti primenjena pod medicinskim nadzorom. Primećena je i pojava hemolize pri velikim dozama askorbinske kiseline.

Upotreba ovog leka se ne preporučuje tokom dojenja (videti odeljak 4.6).

Postoje određeni dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu izazvati oštećenje plodnosti žena, zbog uticaja na ovulaciju. Ovaj poremećaj je reverzibilan nakon prestanka terapije.

Askorbinsku kiselinu treba uzimati sa oprezom kod pacijenata:

- sa poremećajima u iskorišćenju gvožđa (talasemija, sideroblastična anemija)

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 474 mg natrijuma u jednoj šumećoj tableti što odgovara 23,7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrijuma od 2 g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije za odrasle.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nekoliko supstanci učestvuje u interakcijama, usled svojstva da inhibiraju agregaciju trombocita: abciksimab, acetilsalicilna kiselina, klopidogetrel, epoprostenol, eptifibatid, iloprost, iloprost trometamol, tiklopidin i tirofiban.

Korišćenje većeg broja inhibitora agregacije trombocita povećava rizik od krvarenja, kao i njihove kombinacije sa heparinom ili sličnim molekulima, oralnim antikoagulantima ili drugim tromboliticima, te se mora uzeti u razmatranje uspostavljanje stalnog kliničkog praćenja.

Kombinacije koje su kontraindikovane (videti odeljak 4.3):

Metotreksat u dozama od 15 mg/nedeljno ili većim:

Povećana toksičnost metotreksata, posebno hematološka toksičnost (usled smanjenja renalnog klirensa metotreksata acetilsalicilnom kiselinom).

Oralni antikoagulansi kod pacijenata sa gastro-duodenalnim ulkusima u anamnezi:

Povećan rizik od krvarenja.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Oralni antikoagulansi kod pacijenata koji nemaju u anamnezi gastro-duodenalne ulkuse:

Povećan rizik od krvarenja.

Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL):

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.

Niskomolekularni heparini (i slični molekuli) i nefrakcionisani heparini u terapijskim dozama, ili kod starijih pacijenata (> 65 godina) bez obzira na dozu heparina:

Povećan rizik od krvarenja (inhibicija agregacije trombocita i nadražaj gastroduodenalne mukoze acetilsalicilnom kiselinom). Treba koristiti druge antiinflamatorne, analgetičke ili antipiretičke lekove.

Sa klopidogetrelom (kod upotrebe van odobrenih indikacija za ovu kombinaciju kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom):

Povećan rizik od krvarenja. Ukoliko se ne može izbeći istovremena primena, preporučuje se kliničko praćenje.

Sa urikozuricima (benzbromaron, probenecid):

Smanjenje urikozuričkog dejstva usled kompeticije prilikom eliminacije mokraćne kiseline u renalnim tubulama.

Sa tiklopidinom:

Povećan rizik od krvarenja. Ukoliko se ne može izbeći istovremena primena, preporučuje se kliničko praćenje.

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza prilikom primene:

Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/nedeljno:

Povećana toksičnost metotreksata, posebno hematološka toksičnost (usled smanjenja renalnog klirensa metotreksata acetilsalicilnom kiselinom).

Krvnu sliku treba pratiti na nedeljnom nivou u toku prvih sedmica istovremene primene. Pažljivo praćenje se zahteva kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (čak i slabe) kao i kod starijih pacijenata.

Klopidogrel (kod odobrenih indikacija ove kombinacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom):

Povećan rizik od krvarenja. Preporučuje se kliničko praćenje.

Gastrointestinalni lekovi za lokalnu upotrebu, antacidi i aktivni (medicinski) uglj:

Povećano izlučivanje acetilsalicilne kiseline kroz bubrege usled alkalizacije urina. Preporučuje se primena gastrointestinalnih lekova za lokalnu upotrebu i antacida u razmaku od najmanje 2 sata u odnosu na primenu acetilsalicilne kiseline.

Niskomolekularni heparini (i slični molekuli) i nefrakcionisani heparini u preventivnim dozama kod pacijenata mlađih od 65 godina:

Istovremena primena utiče na različite stepene hemostaze povećavajući rizik od hemoragije. Zbog toga, kod pacijenata mlađih od 65 godina, pri istovremenoj primeni heparina u preventivnim dozama (ili sličnih molekula) i acetilsalicilne kiseline u bilo kojoj dozi, treba uzeti u obzir održavanje kliničkog praćenja kao i laboratorijsko praćenje ukoliko je potrebno.

Trombolitici, streptokinaze:

Povećan rizik od krvarenja.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin, sertralin):

Povećan rizik od krvarenja.

Digoksin:

Koncentracije digoksina u plazmi su povećane zbog smanjenog izlučivanja kroz bubrege. Preporučuje se praćenje koncentracije digoksina u plazmi i po potrebi prilagođavanje doze.

Antidijabetici, npr. insulin, derivati sulfonilureje:

Povećano hipoglikemijsko dejstvo usled velikih doza acetilsalicilne kiseline, hipoglikemijskog dejstva acetilsalicilne kiseline i istiskivanja derivata sulfonilureje sa vezujućih proteina. Preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi.

Glukokortikoidi (osim supstitucione terapije hidrokortizonom):

Povećan rizik od krvarenja. Koncentracija acetilsalicilne kiseline u krvi tokom terapije kortikosteroidima je smanjen i postoji rizik od predoziranja acetilsalicilnom kiselinom nakon prestanka terapije kortikosteroidima, zbog toga što kortikosteroidi povećavaju eliminaciju acetilsalicilne kiseline.

Diuretici, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) i antagonisti angiotenzin II receptora:

Akutna insuficijencija bubrega se može javiti kod dehidriranih pacijenata usled smanjenja glomerularne filtracije zbog smanjenog stvaranja prostaglandina u bubrezima. Dodatno, može doći do smanjenog antihipertenzivnog dejstva. Treba se osigurati da je pacijent hidriran i pratiti funkciju bubrega od početka terapije.

Valproinska kiselina:

Povećana toksičnost valproinske kiseline usled istiskivanja sa vezujućih proteina.

Alkohol:

Usled aditivnog dejstva acetilsalicilne kiseline i alkohola, može doći do povećanog oštećenja gastrointestinalne mukoze i produženog vremena krvarenja. Istovremena primena treba se izbegavati.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir:

Deferasiroks:

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

Deferoksamin:

Istovremena primena sa askorbinskom kiselinom može povećati toksičnost tkiva izazvanu gvožđem, pogotovu na srcu, što može da izazove srčanu dekompenzaciju.

Gvožđe i aluminijum:

Primena askorbinske kiseline povećava gastrointestinalnu resorpciju. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, u slučaju supstitucione terapije gvožđem i pri upotrebi antacida koji sadrže aluminijum.

Interakcije sa laboratorijskim testovima:

Acetilsalicilna kiselina i askorbinska kiselina u velikim dozama mogu da utiče na rezultate nekih laboratorijskih testova, npr. test na okultno krvarenje u fecesu, testovi funkcije jetre.

Vitamin C je supstanca sa redukcionim svojstvima (tj. donor elektrona) i iz tog razloga može dovesti do hemijskih interferencija u laboratorijskim testovima koji uključuju oksido-redukcione reakcije, kao što su analiza glukoze, kreatinina, karbamazepina, mokraćne kiseline u urinu, seruma.

Vitamin C može da interferira sa testovima koji određuju koncentraciju glukoze u urinu i krvi i dovede do netačnih rezultata merenja, iako vitamin C nema uticaja na koncentraciju glukoze u krvi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno uticati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina tokom rane faze trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je povećan sa manje od 1% na približno 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije.

Kod životinja se pokazalo da davanje inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog gubitaka ploda pre i nakon implantacije i do embriofetalne smrti. Dodatno, prijavljena je i povećana incidenca raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije, kod životinja kojima je dat inhibitor sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće i nadalje, primena acetilsalicilne kiseline može da dovede do nastanka oligohidramniona, kao posledice poremećaja funkcije bubrega fetusa. Ovo može da nastane ubrzo nakon započinjanja terapije i obično je reverzibilno nakon prekida primene leka. Pored toga, prijavljeni su slučajevi konstrikcije *ductus arteriosus*-a nakon primene leka tokom drugog trimestra trudnoće, koja se, u najvećem broju slučajeva povukla nakon prestanka terapije. Zbog toga, acetilsalicilna kiselina se ne sme uzimati tokom prvih 24 nedelja trudnoće, osim ako je to izričito neophodno. Ukoliko žene koje planiraju trudnoću uzimaju lekove koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu ili ih uzimaju tokom prvih 24 nedelja trudnoće, primenjena doza treba da bude što je moguće manja, a dužina trajanja terapije što je moguće kraća. Prenatalno praćenje oligohidramniona i konstrikcije *ductus arteriosus*-a treba razmotriti nakon izlaganja acetilsalicilnoj kiselini tokom nekoliko dana, počevši od 20. gestacijske nedelje i nadalje. U slučaju pojave oligohidramniona ili konstrikcije *ductus arteriosus*-a, treba obustaviti primenu acetilsalicilne kiseline.

Nakon 24 nedelja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (prevremeno sužavanje/zatvaranje *ductus artheriosus*-a i plućna hipertenzija),
- oštećenju funkcije bubrega (prethodno navedeno).

U kasnoj trudnoći, kod majke i novorođenčeta može doći do:

- produženog vremena krvarenja usled inhibiranja agregacije trombocita koje se može javiti čak i nakon primene veoma male doze acetilsalicilne kiseline,
- inhibiranja kontrakcije uterusa što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Kao posledica toga, acetilsalicilna kiselina je kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće (nakon 24 nedelja trudnoće) (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Acetilsalicilna kiselina se izlučuje u majčino mleko: acetilsalicilna kiselina se zbog toga ne preporučuje tokom dojenja (videti odeljak 4.4).

Plodnost

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu ili sintezu prostaglandina mogu da smanje plodnost kod žena, tako što utiču na ovulaciju. Ovaj uticaj je reverzibilan nakon prestanka terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Međutim, treba uzeti u obzir da se mogu pojaviti glavobolja ili vrtoglavica.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva su spontano prijavljena nakon stavljanja leka u promet za sve oralne oblike acetilsalicilne kiseline, uključujući kratkotrajnu ili dugotrajnu terapiju.

Učestalost ispoljavanja neželjenih dejstava se klasifikuje kao:

Veoma često: ($\geq 1/10$)

Često: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko: ($< 1/10000$)

Nepoznato: (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato:

Anemija ili anemija usled nedostatka gvožđa sa pratećim laboratorijskim i kliničkim znacima i simptomima kao posledica krvarenja.

Hemoliza i hemolitička anemija kod pacijenata sa teškim oblicima deficijencije glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)

Trombocitopenija

Poremećaji imunskog sistema:

Nepoznato:

Reakcije preosetljivosti, anafilaktičke reakcije, astma, angioedem

Reakcije preosetljivosti sa odgovarajućim laboratorijskim nalazima i kliničkim manifestacijama uključujući reakcije koje zahvataju kožu, respiratorni trakt, gastrointestinalni trakt, kardiovaskularni sistem, pogotovu kod pacijenata sa astmom. Simptomi uključuju osip, urtikariju, edem, pruritus, pad krvnog pritiska, sindrom astme, dispneju, rinitis, nazalnu kongestiju, kardio-respiratorni distres, i veoma retko, ozbiljne reakcije poput anafilaktičkog šoka ili angioedema.

Kardiološki poremećaji:

Nepoznato:

Kounis-ov sindrom (akutna ishemija miokarda, sa ili bez infarkta miokarda, kao deo reakcije preosetljivosti (videti odeljak 4.4).

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Veoma retko:

Acetilsalicilna kiselina inhibira izlučivanje mokraćne kiseline. Ovo može dovesti do napada gihta kod pacijenata koji već imaju smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline.

Nepoznato:

Hipoglikemija

Poremećaji nervnog sistema:

Nepoznato:

Glavobolja, vrtoglavica, osećaj gubitka sluha, tinitus, koje uglavnom ukazuju na predoziranje.

Intrakranijalna i cerebralna krvarenja.

Vaskularni poremećaji

Nepoznato:

Hemoragijski sindrom (epistakse, krvarenje desni, purpura, urogenitalna krvarenja, i itd.) sa produženim vremenom krvarenja. Rizik od krvarenja može potrajati do 4 ili 8 dana nakon prekida primene acetilsalicilne kiseline. Može uzrokovati povećani rizik od krvarenja u slučaju hirurške intervencije. Može doći i do intrakranijalnog i gastrointestinalnog krvarenja. Intrakranijalno krvarenje može biti sa smrtnim ishodom, pogotovu kod primene kod starijih.

Prijavljena su ozbiljna krvarenja, cerebralna krvarenja (posebno kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom i/ili istovremenom primenom antikoagulanasa), što u pojedinim slučajevima može biti opasno po život.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko:

Simptomi reakcije preosetljivosti poput sindroma astme, rinitisa, nazalna kongestija.

Nepoznato:

Nekardiogeni edem pluća kao reakcija preosetljivosti usled hronične primene acetilsalicilne kiseline.

Gastrointestinalni poremećaji

Često:

Poremećaji u gornjem i donjem delu gastrointestinalnog trakta: dispepsija, refluks, dijareja, mučnina, povraćanje

Povremeno:

Gastrointestinalni i abdominalni bol

Retko:

Poremećaji u gornjem delu gastrointestinalnog trakta: ezofagitis, erozivni duodenitis, erozivni gastritis, ezofagusna ulceracija, perforacija.

Poremećaji u donjem delu gastrointestinalnog trakta: čir na tankom (jejunum i ileum) i debelom (kolon i rektum) crevu, kolitis.

Veoma retko:

Okultna ili vidljiva gastrointestinalna krvarenja (hematemeza, melena, itd.) koja dovodi do anemije usled nedostatka gvožđa. Rizik od krvarenja je doznao zavisao.

Čir na želucu i gastrointestinalne perforacije.

Ove reakcije mogu ili ne moraju biti povezane sa krvarenjem i mogu se javiti kod primene bilo koje doze acetilsalicilne kiseline, bez obzira na prisustvo upozoravajućih simptoma ili prethodno prisustvih ozbiljnih događaja u organima za varenje

Nepoznata:

Intestinalna striktura nalik dijafragmi (engl. *intestinal diaphragm disease*) (posebno kod dugoročne primene).

Hepatobilijarni poremećaji:

Nepoznato:

Povećana vrednost enzima jetre (transaminaza); oštećenje funkcije jetre, oboljenje jetre, uglavnom hepatocelularno.

Poremećaji kože i potkožnih tkiva

Povremeno:

Urtikarija, osip, pruritus

Nepoznato:

Reakcije kože

Poremećaj bubrega i urinarnog sistema:

Nepoznato:

Oštećenje funkcije bubrega, akutna insuficijencija bubrega

Nefrolitijaza (kalcijum-oksalat) usled askorbinske kiseline

Opšti poremećaji i reakcija na mestu primene

Nepoznato:

Rey-ev sindrom (videti odeljak 4.4)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje**Acetilsalicilna kiselina**

Rizik od predoziranja je od značaja kod starijih pacijenata, a posebno kod mlađe dece (terapijsko predoziranje ili, češće, slučajno predoziranje) koje može biti sa smrtnim ishodom. Nekardiogeni edem pluća se može javiti kod akutnog ili hroničnog predoziranja acetilsalicilnom kiselinom (videti odeljak 4.8).

Simptomi

Umereno trovanje:

Simptomi kao što su zujanje u ušima, poremećaj sluha, znojenje, mučnina, povraćanje, glavobolje i vrtoglavice mogu ukazivati na predoziranje i mogu se kontrolisati smanjivanjem doze.

Teško trovanje:

Simptomi obuhvataju: povišenu telesnu temperaturu, hiperventilaciju, ketozu, respiratornu alkalozu, metaboličku acidozu, komu, kardiovaskularni kolaps, respiratornu insuficijenciju, tešku hipoglikemiju.

Kod dece, predoziranje može biti sa smrtnim ishodom već pri pojedinačnoj dozi od 100 mg/kg acetilsalicilne kiseline.

Hitno zbrinjavanje

- Hitan odlazak u specijalizovanu bolnicu/oddeljenje
- Gastrointestinalna lavaža i primena aktivnog uglja
- Kontrola acido-bazne ravnoteže
- Alkalizacija urina uz kontrolu pH vrednosti urina
- Hemodijaliza u slučaju teškog trovanja

- Kontrola vrednosti elektrolita u serumu i nadoknada izgubljene tečnosti
- Simptomatska terapija

Askorbinska kiselina

Akutno ili hronično predoziranje lekom takođe može izazvati specifičnu toksičnost povezanu sa askorbinskom kiselinom. Nakon pojedinačne primene askorbinske kiseline u dozi većoj od 3 g dnevno, mogu se javiti osmotska dijareja ili gastrointestinalni poremećaji poput mučnine ili gastritisa.

Klinički znaci i simptomi, laboratorijski nalazi i posledice predoziranja zavise od osetljivosti pojedinca i okolnosti (tj. doze, trajanja upotrebe, vremena do dijagnoze).

Ako se jave simptomi predoziranja, primenu leka treba prekinuti i konsultovati zdravstvenog radnika. Akutno ili hronično predoziranje vitaminom C (> 2 g/dan kod odraslih) može značajno povećati koncentraciju oksalata u urinu. U nekim slučajevima, ovo dovodi do hiperoksalurije, kristalizacije kalcijum oksalata, formiranja kamena u bubregu, taloženja kalcijum oksalata, tubulointersticijske nefropatije i akutne bubrežne insuficijencije.

Predožiranje vitaminom C kod osoba sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (>3 g/dan kod dece i >15 g/dan kod odraslih) može dovesti do hemolize eritrocita.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: analgetici; ostali analgetici i antipiretici; salicilna kiselina i derivati

ATC šifra: N02BA51

Acetilsalicilna kiselina pripada grupi nesteroidnih antiinflamatornih lekova sa analgetičkim, antipiretičkim, antiinflamatornim osobinama. Mehanizam dejstva je ireverzibilna inhibicija enzima ciklooksigenaze, koji učestvuje u sintezi prostaglandina. Acetilsalicilna kiselina takođe inhibira agregaciju trombocita blokiranjem sinteze tromboksana A₂ u trombocitima.

Acetilsalicilna kiselina se koristi u oralnim oblicima u dozama od 300 mg do 1 g u terapiji blagog do umerenog bola i blažih febrilnih stanja, npr. kod prehlade i gripa, za sniženje povišene telesne temperature.

Askorbinska kiselina, vitamin rastvorljiv u vodi, predstavlja deo zaštitnog sistema organizma od kiseoničnih radikala i drugih oksidansa endogenog i egzogenog porekla, koji takođe igraju određenu ulogu u zapaljenskim procesima i funkciji leukocita.

I *in vitro* i *in vivo* eksperimenti ukazuju da askorbinska kiselina ima pozitivan uticaj na leukocitni imunski odgovor kod ljudi.

Askorbinska kiselina je neophodna za sintezu osnovne intracelularne supstance (muko-polisaharidi), koja je, zajedno sa kolagenim vlaknima, odgovorna za zaptivanje zidova kapilara.

Kliničke studije su pokazale da kombinacija askorbinske kiseline i acetilsalicilne kiseline poboljšava zaštitu od oštećenja gastrointestinalnog trakta i oksidativnog stresa. To može dovesti do poboljšanog profila podnošljivosti lekova koji sadrže kombinaciju acetilsalicilne kiseline i askorbinske kiseline, u odnosu na lekove koji sadrže samo acetilsalicilnu kiselinu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Acetilsalicilna kiselina se brzo i u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primene. Acetilsalicilna kiselina se pretvara u glavni aktivni metabolit salicilnu kiselinu u toku i nakon reapsorpcije.

Generalno, maksimalne koncentracije acetilsalicilne kiseline u plazmi se postižu nakon 15 do 30 minuta, a salicilne kiseline nakon 0,72 do 2 sata u zavisnosti od formulacije. Dodatak askorbinske kiseline ne dovodi ili dovodi do male varijabilnosti farmakokinetičkih parametara acetlasalicilne kiseline.

Nakon oralne primene, askorbinska kiselina se resorbuje u crevima (najefikasnije u proksimalnom delu) putem aktivnog transporta kroz natrijum zavisne kanale. Resorpcija nije proporcionalna sa dozom.

Distribucija:

Acetilsalicilna kiselina i salicilna kiselina se u velikoj meri vezuju za proteine plazme i brzo se distribuiraju u sva tkiva. Salicilna kiselina se izlučuje u majčino mleko i prolazi placentu.

Pri povećanju dnevne doze askorbinske kiseline, koncentracije u plazmi i drugim telesnim tečnostima se ne povećavaju proporcionalno, već teže da se približe gornjoj granici.

Biotransformacija:

Salicilna kiselina se uglavnom eliminiše metabolizmom u jetri. Metaboliti su salicilurična kiselina, salicil fenol glukuronid, salicil acil glukuronid, gentizinska kiselina i gentizurična kiselina.

Glavni metaboliti askorbinske kiseline su oksalat i diketoglukonska kiselina.

Eliminacija:

Kinetika eliminacije salicilne kiseline je dozno zavisna, s obzirom na to da je metabolizam ograničen kapacitetom enzima jetre. Poluvreme eliminacije zato varira od 2 do 3 sata kod malih doza do 15 sati kod većih doza. Salicilna kiselina i njeni metaboliti se uglavnom izlučuju preko bubrega.

Askorbinska kiselina se predominantno eliminiše putem bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Profil pretkliničke bezbednosti acetilsalicilne kiseline i askorbinske kiseline je dobro dokumentovan.

U studijama na životinjama salicilati su izazvali oštećenje bubrega u velikim dozama ali bez uočenih lezija na drugim organima. Acetilsalicilna kiselina je detaljno ispitana *in vitro* i *in vivo* na mutagenost; nije nađen relevantan dokaz o mutagenom potencijalu. Isto važi i za kancerogeni potencijal.

Salicilati su pokazali teratogena svojstva kod nekoliko životinjskih vrsta. Registrovani su poremećaji implantacije, embriotoksični i fetotoksični uticaji, kao i poremećaji sposobnosti učenja kod potomstva, nakon prenatalne ekspozicije.

Hronično trovanje salicilatima se može ispoljiti nespecifičnim znacima i simptomima. Blago hronično trovanje salicilatima, ili salicizam, se obično javlja nakon ponovljenih primena velikih doza. Simptomi mogu biti vrtoglavica, vertigo, tinitus, gluvoća, znojenje, mučnina i povraćanje, glavobolja i konfuzija i mogu biti kontrolisani smanjenjem doze. Tinitus se može javiti pri koncentracijama od 150 do 300 mikrograma/ml u plazmi. Ozbiljniji neželjeni događaji se mogu javiti pri koncentracijama većim od 300 mikrograma/ml.

Pretklinički podaci za askorbinsku kiselinu dobijeni iz konvencionalnih ispitivanja akutnih i ponovljenih toksičnih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i toksičnog uticaja na reprodukciju i razvoj, pokazuju da nema posebnog rizika pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidrogenkarbonat (modifikovan);
Limunska kiselina;

Povidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je četvoroslojni strip (papir/PE/aluminijum/jonomer) koji sadrži dve šumeće tablete. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 strip pakovanja sa po dve šumeće tablete (ukupno 10 šumećih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BAYER D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003782997 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.01.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.