

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Andol[®], 300 mg, tablete

INN: acetilsalicilna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 300 mg acetilsalicilne kiseline u puferovanom obliku.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Andol tablete su okrugle, mramorirane, ravne tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom "PLIVA" sa jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Acetilsalicilna kiselina ima analgetsko, antipiretsko i antiinflamatorno dejstvo. Indikovana je za:

-za ublažavanje blagog do umerenog bola, uključujući glavobolju, migrenu, neuralgiju, zubobolju, bolove u grlu, dismenoreju

-kao simptomatska terapija kod gripa, febrilnosti i prehlada

-kao simptomatska terapija kod istegnuća, iščašenja, reumatskih bolova, išijagije, lumbaga, fibrozitisa, mišićnih bolova, bolova i ukočenosti u zglobovima.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Odrasli, uključujući starije osobe:

1 do 2 tablete (300 mg – 600 mg) na svaka 3 – 4 sata, po potrebi do najviše 12 tableta (3,6 g) dnevno, u podeljenim dozama.

Kod starijih osoba se mogu češće javiti neželjene reakcije na želucu i tinitus.

Deca: Lek ne treba davati deci mlađoj od 16 godina, osim ako je to posebno indikovano (npr. *Kawasaki* bolest). Videti odeljak 4.4.

Način primene

Oralna upotreba.

Pacijenta savetovati da se ukoliko simptomi perzistiraju više od tri dana, konsultuje sa lekarom.

4.3. Kontraindikacije

Lek se ne sme uzimati u sledećim stanjima:

- poznata preosetljivost na acetilsalicilnu kiselinu, druge salicilate, druge nesteroidne antiinflamatorne lekove (kod pacijenta se mogu javiti anafilaksa, angioedem, astma, rinitis ili urtikarija indukovana

acetilsalicilnom kiselinom ili drugim NSAIL) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

- deca mlađa od 16 godina sa izuzetkom primene leka u specifičnim indikacijama (npr. Kavasakijeva bolest)
- aktivni peptički ulkus ili peptički ulkusi/dispepsija u istoriji bolesti
- hemofilija ili drugi hemoragijski poremećaji (uključujući trombocitopeniju), koagulopatije ili uzimanje uporedno antikoagulantne terapije s obzirom na to da postoji povećani rizik od krvarenja
- giht
- nazalni polipi udruženi sa astmom (povišen rizik od teških alergijskih reakcija)
- teška oštećenja funkcije bubrega
- teška oštećenja funkcije jetre
- teška srčana insuficijencija
- treći trimestar trudnoće
- istovremena terapija metotreksatom u dozi od 15 mg nedeljno ili većoj (videti odeljak 4.5) .

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

- Oprez je potreban kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, alergijskim oboljenjem i kod pacijenata sa astmom (jer se kod njih može javiti bronhospazam ili napad astme kod osetljivih osoba). Faktori rizika su već postojeća astma, polenska groznica, nazalni polipi ili hronične respiratorne bolesti. Isto se odnosi i na pacijente koji su alergični na druge supstance (npr. sa kožnim reakcijama, svrabom ili urtikarijom).
- anemija (može doći do pogoršanja zbog gastrointestinalnog krvarenja)
- srčana insuficijencija (stanja koja dovode do zadržavanja tečnosti)
- dehidracija
- sistemski eritemski lupus i druge bolesti vezivnog tkiva (funkcija jetre i bubrega mogu biti oštećene u ovim stanjima)
- tireotoksikoza (može biti pogoršana kod upotrebe salicilata u velikim dozama)
- Acetilsalicilna kiselina može dovesti do povećanog rizika od krvarenja tokom ili nakon hirurških intervencija (uključujući i manje intervencije, kao što je vađenje zuba). Lek koristiti sa oprezom pre operacija, uključujući ekstrakciju zuba. Može biti potreban privremeni prekid terapije.
- nakon vakcinacije protiv varičele, izbegavati primenu salicilata u periodu od 6 nedelja (videti odeljak 4.5)
- acetilsalicilna kiselina se ne preporučuje tokom menaragije zbog mogućnosti povećanja menstrualnog krvarenja
- acetilsalicilnu kiselinu treba sa oprezom koristiti u slučajevima hipertenzije i kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju gastrične ili duodenalne ulkuse ili epizode krvarenja ili su već na terapiji antikoagulansima
- Ozbiljne kožne reakcije, uključujući *Steven-Johnson*-ov sindrom su se retko javljale nakon upotrebe acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 4.8). Terapiju acetilsalicilnom kiselinom prekinuti u slučaju prve pojave osipa na koži, lezija na mukozi ili bilo kog znaka preosetljivosti.
- Istovremena primena acetilsalicilne kiseline sa drugim lekovima koji mogu uticati na hemostazu (npr. antikoagulansima kao što je varfarin, trombolitici i antritrombocitni lekovi, antiinflamatorni lekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina) se ne preporučuje, sem ukoliko nije striktno indikovano, jer to može povećati rizik od hemoragije (videti odeljak 4.5). Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se pažljivo praćenje eventualnih znakova krvarenja.
- Oprez se preporučuje kod pacijenata koji istovremeno koriste lekove koji mogu povećati rizik od ulceracija, kao što su oralni kortikosteroidi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i deferasiroks (videti odeljak 4.5).
- Acetilsalicilna kiselina u malim dozama smanjuje izlučivanje mokraćne kisline. Zbog ove činjenice, kod pacijenata koji imaju tendenciju da slabije izlučuju mokraćnu kiselinu može se javiti napad gihta (videti odeljak 4.5).
- U slučaju dugotrajne upotrebe analgetika (>3 meseca) sa primenom svaka dva dana ili češće, može se javiti glavobolja ili pogoršanje glavobolje. Glavobolju uzrokovanu preteranom upotrebom analgetika (engl. *medication overuse headache, MOH*), ne treba lečiti povećanjem doze leka. U ovim slučajevima, upotrebu analgetika treba obustaviti u konsultaciji sa lekarom.
- Starije osobe mogu biti osetljivije na toksične efekte NSAIL, uključujući i salicilate. Kontinuiranu,

produženu upotrebu acetilsalicilne kiseline treba izbegavati kod starijih osoba zbog povećanog rizika od gastrointestinalnog krvarenja i perforacije. Salicilate treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem koagulacije u istoriji bolesti. Ovo takođe može indukovati gastrointestinalnu hemoragiju, koja povremeno može biti opsežna.

- Acetilsalicilnu kiselinu ne treba da koriste pacijenti sa ulkusom u želucu ili ukoliko u istoriji bolesti imaju ulkus u želucu (videti odeljak 4.3).
- Potreban je oprez kod pacijenata sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), jer se može pojaviti hemolitička anemija.
- Acetilsalicilna kiselina može uticati na insulin i glukagon kod dijabetesa. Rizik od hipoglikemijskog efekta sulfoniluree i insulina može biti potenciran sa prekomernom dozom acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 4.5).
- Acetilsalicilna kiselina produžava vreme krvarenja, uglavnom preko svojstva inhibicije agregacije trombocita i iz tog razloga njenu primenu treba prekinuti nekoliko dana pre zakazane hirurške intervencije. Hematološki i hemoragijski efekti se mogu javiti i mogu biti teški. Pacijenti treba da prijave bilo kakva neuobičajena krvarenja svom lekaru.
- Acetilsalicilnu kiselinu treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili funkcijom jetre (izbegavati u slučaju teškog oštećenja) ili kod pacijenata koji su dehidrirani jer upotreba NSAIL može dovesti od pogoršanja funkcije bubrega. Testove funkcije jetre treba izvoditi redovno kod pacijenata sa blagom ili umerenom insuficijencijom jetre.
- Postoji moguća povezanost između upotrebe acetilsalicilne kiseline i pojave Rejevog sindroma kod dece. Rejev sindrom je veoma retka bolest, sa zahvaćenošću mozga i jetre, koja može biti smrtonosna. Iz tog razloga acetilsalicilna kiselina se ne sme davati deci mlađoj od 16 godina sem ukoliko nije specifično indikovano (npr. Kavasakijeva bolest).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovane kombinacije

- *Metotreksat (koji se koristi u dozama >15 mg nedeljno).*

Istovremena upotreba metotreksata i acetilsalicilne kiseline, pojačava hematološku toksičnost metotreksata zbog smanjenog bubrežnog klirensa metotreksata kao posledicu primene acetilsalicilne kiseline. Iz tog razloga, istovremena upotreba metotreksata (u dozama >15 mg nedeljno) sa acetilsalicilnom kiselinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

- *Urikozurici.* Efekat probenecida i sulfinpirazona je smanjen. Kombinaciju treba izbegavati.

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza prilikom upotrebe ili ih treba uzeti u obzir

- *Antikoagulansi, npr. kumarin, heparin, varfarin.* Acetilsalicilna kiselina može pojačati dejstvo heparina i povećati rizik od krvarenja zbog inhibicije funkcije trombocita, oštećenja duodenalne mukoze i istiskivanja oralnih antikoagulanasa vezanih za proteine plazme. Potrebno je praćenje vremena krvarenja (videti odeljak 4.4).

- *Inhibitori agregacije trombocita (npr. klopidogrel i dipiridamol), SSRI (npr. sertralin i paroksetin) i fibrinolitici.* Povećava se rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

- *Antidijabetici, npr. sulfonilurea, insulin.* Salicilati mogu da povećaju hipoglikemijsko dejstvo sulfoniluree i insulina.

- *Digoksin i litijum.* Acetilsalicilna kiselina smanjuje bubrežno izlučivanje digoksina i litijuma, dovodeći do povećanja koncentracije njihove koncentracije u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracija digoksina i litijuma u plazmi prilikom započinjanja i završetka terapije acetilsalicilnom kiselinom. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

- *Diuretici i antihipertenzivi.* NSAIL mogu smanjiti antihipertenzivni efekat diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Kao i kod drugih NSAIL istovremena primena sa ACE inhibitorima povećava rizik od akutne bubrežne insuficijencije. Diuretici: Rizik od akutne bubrežne insuficijencije zbog smanjene glomerularne filtracije preko smanjene sinteze bubrežnih prostaglandina. Preporučuje se hidratacija pacijenta i praćenje bubrežne funkcije na početku terapije.

- *Metotreksat* (koji se koristi u dozama < 15 mg nedeljno). Istovremeno uzimanje acetilsalicilne kiseline i metotreksata može povećati hematološku toksičnost metotreksata zbog smanjenog bubrežnog klirensa metotreksata od strane acetilsalicilne kiseline. Tokom prvih nedelja primene kombinacije treba kontrolisati broj krvnih ćelija na nedeljnom nivou. Pojačano praćenje je potrebno u slučaju čak i blago oštećene funkcije bubrega, kao i kod starijih.
- *Ciklosporin i takrolimus*. Istovremena upotreba NSAIL i ciklosporina ili takrolimusa može povećati nefrotoksični efekat ciklosporina i takrolimusa. Bubrežnu funkciju treba pratiti u slučajevima istovremene upotrebe ovih lekova sa acetilsalicilnom kiselinom.
- *Valproat*. Prijavljeno je da acetilsalicilna kiselina smanjuje vezivanje valproata za serumske albumine, iz tog razloga povećavajući u plazmi koncentracije slobodnog proteina u stanju ravnoteže.
- *Fenitoin*. Salicilati u plazmi smanjuju vezivanje fenitoina za albumine. Ovo može dovesti do smanjenja ukupnih koncentracija fenitoina u plazmi, ali sa povećanom slobodnom frakcijom fenitoina. Čini se da uticaj na koncentraciju slobodnog leka, pa samim tim i na terapijski efekat nije od značaja.
- *Ibuprofen i naproksen*. Primena u istom danu nekih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kao što su ibuprofen i naproksen, mogu da ometaju trajnu inhibiciju trombocita izazvanu acetilsalicilnom kiselinom. Klinički značaj ovih interakcija nije poznat. Lečenje nekim NSAIL kao što su ibuprofen ili naproksen, kod pacijenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom može ograničiti kardioprotektivno dejstvo acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 5.1).
- *Alkohol*. Neki efekti acetilsalicilne kiseline na gastrointestinalni trakt su pojačani prilikom istovremenog uzimanja alkohola (videti odeljak 4.4).
- *Sistemske kortikosteroidi*. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja i ulceracija je povećan. Kortikosteroidi smanjuju koncentraciju salicilata u plazmi. Toksičnost salicilata se može javiti nakon povlačenja kortikosteroida.
- *Inhibitori karboanhidraze (acetalozamid)*. Smanjen rizik od ekskrecije acetazolamida, sa povećanim rizikom od toksičnosti. Intoksikacija salicilatima se javlja kod pacijenata koji istovremeno koriste velike doze salicilata i inhibitore karboanhidraze.

- Prilikom korišćenja acetilsalicilne kiseline treba razmotriti sledeće interakcije:
- *Analgetici*. Izbegavati istovremenu upotrebu drugih salicilata ili drugih NSAIL (uključujući lekove za lokalnu primenu) zbog povećanja rizika od neželjenih dejstava.
- *Lekovi koji alkalizuju urin (npr. antacidi, citrati)* - povećanje izlučivanja acetilsalicilne kiseline.
- *Metoklopramid i domperidon* – povećanje stepena resorpcije acetilsalicilne kiseline.
- *Ototoksični lekovi (npr. vankomicin)* – potencijal za ototoksičnost je povećana. Može se javiti slabljenje sluha sa progresijom do gluvoće, čak i nakon prekida primene leka. Efekat može biti reverzibilan, ali je obično trajan.
- *Laboratorijska ispitivanja*. Acetilsalicilna kiselina može imati uticaj na neke laboratorijske testove kao što je određivanje 5-hidroksiindolacetatne kiseline u urinu i određivanje koncentracije glukoze u urinu bakar-sulfatom.
- *Blokatori kalcijumskih kanala*. Smanjen hipotenzivni efekat, povećano antitrombocitno dejstvo što rezultira produženim krvarenjem.
- *Vakcinacija protiv varičela*. Primaoci vakcine treba da izbegavaju upotrebu salicilata u periodu od 6 nedelja posle vakcinacije vakcinom protiv varičele, s obzirom da je Rejev sindrom prijavljen nakon primene salicilata kod osoba sa varičelom izazvanom divljim tipom virusa (videti odeljak 4.4).
- *Ginkgo biloba*. Mogućnost povećanja rizika od krvarenja.
- *Antagonisti leukotriena*. Koncentracija zafirlukasta u plazmi je povećana.
- *Mifepriston*. Proizvođač mifepristona preporučuje da upotrebu acetilsalicilne kiseline treba izbegavati dok ne prođe 8-12 dana od prestanka uzimanja mifepristona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Male doze (do 100 mg/dan)

Kliničke studije ukazuju da su doze do 100 mg/dan za ograničenu akušersku upotrebu, a koje zahtevaju posebno praćenje, izgleda bezbedne.

Doze 100 - 500 mg/dan

Nema dovoljno kliničkog iskustva o upotrebi doza 100 mg/dan - 500 mg/dan. Iz tog razloga preporuke koje su u daljem tekstu i tiču se doza od 500 mg/dan ili većim, važe takođe iza ovaj dozni opseg.

Doze od 500 mg/dan i veće

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno uticati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja i kardiovaskularnih malformacija i gastroshize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je povećan sa manje od 1% na približno 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije.

Pokazano je da je kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina rezultirala u povećanom pre- i post-implantacionom gubitku, kao i embriofetalnoj smrtnosti. Pored toga, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, je prijavljena kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina u toku perioda organogeneze. Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, acetilsalicilnu kiselinu ne treba primenjivati, sem ukoliko je to neophodno. Ukoliko se acetilsalicilna kiselina koristi kod žena koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju, ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, treba dati najmanju moguću dozu i u najkraćem mogućem vremenskom periodu. Upotreba acetilsalicilne kiseline kod majke pre porođaja može povećati rizik od intrakranijalnog krvarenja kod preveremeno rođenog deteta ili novorođenčeta sa malom telesnom masom.

Redovna upotreba ili velike doze salicilne kiseline u kasnoj trudnoći mogu dovesti do: - kernikterusa kod novorođenčeta sa žuticom.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem ductus arteriosus-a i plućnom hipertenzijom);
- poremećaju funkcije bubrega, koji može napredovati do insuficijencije bubrega sa oligohidramnionom;

majku i dete na kraju trudnoće:

- mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregacionom efektu koji se može javiti i pri veoma malim dozama;
- inhibiciji kontrakcija uterusa što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Stoga je acetilsalicilna kiselina u dozama od 100 mg/dan ili većim kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Male količine salicilata i njegovih metabolita se izlučuju u majčino mleko. Neželjena dejstva na novorođenče do sada nisu prijavljena. U periodu dojenja se ne preporučuje primena leka pošto postoji rizik od pojave Rejevog sindroma kod novorođenčeta. U slučajevima dugotrajne upotrebe i/ili primene većih doza, dojenje treba prekinuti. Redovna upotreba velikih doza može oštetiti funkciju trombocita i dovesti do hipoprotrombinemije kod novorođenčeta zbog malih zaliha vitamina K kod novorođenčadi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije o uticaju acetilsalicilne kiseline na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

Na osnovu farmakodinamskih svojstava i neželjenih dejstava acetilsalicilne kiseline, ne očekuje se uticaj na sposobnost reagovanja i sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su grupisana na osnovu klase sistema organa. U okviru svakog organskog sistema učestalost je definisana 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 ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	<i>Često:</i> Povećana učestalost ka krvarenju
	<i>Retko:</i> Trombocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija.
	<i>Nepoznate učestalosti :</i> - Slučajevi krvarenja sa produženim vremenom krvarenja kao što su epistaksa ili gingivalno krvarenje. Simptomi mogu perzistirati u periodu od 4-8 dana nakon prekida terapije acetilsalicilnom kiselinom. Kao posledica može se javiti povećani rizik od krvarenja tokom hirurških procedura. - Vidljivo (hematemeza, melena) ili prikriveno gastrointestinalno krvarenje, koje može dovesti do anemije kao posledice deficita gvožđa (češće pri većim dozama). - Anemija, hemolitička anemija kod pacijenata sa deficijencijom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), hipoprotrombinemija, pancitopenija, privremeni gubitak krvi, povećane vrednosti transaminaza.
Poremećaji imunskog sistema	<i>Retko:</i> reakcije preosetljivosti (bronhospazam, astma, rinitis), angioedem, alergijski edem, anafilaktičke reakcije uključujući šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>Nepoznate učestalosti :</i> hiperurikemija.
Poremećaji nervnog sistema	<i>Retko:</i> intrakranijalna hemoragija.
	<i>Nepoznate učestalosti :</i> glavobolja, vertigo.
Poremećaji uha i labirinta	<i>Nepoznate učestalosti :</i> oslabljen sluh, tinitus.
Kardiološki poremećaji	<i>Nepoznate učestalosti :</i> kardio-respiratorni distress.
Vaskularni poremećaji	<i>Retko:</i> hemoragijski vaskulitis.
	<i>Nepoznate učestalosti :</i> hemoragija, hemoragija usled operacije, hematoma, hemoragija u mišićima.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<i>Povremeno:</i> rinitis, dispnea.
	<i>Retko:</i> bronhospazam.
	<i>Nepoznate učestalosti :</i> sindrom astme izazvan analgeticima.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<i>Retko:</i> menoragija.
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Često:</i> dispesija.
	<i>Retko:</i> teška gastrointestinalna hemoragija, mučnina, povraćanje.
	<i>Nepoznate učestalosti :</i> gastrični ili duodenalni ulkusi i perforacija koja povremeno može biti značajna (mogu se javiti krvave ili crne stolice, jaki bolovi u stomaku i povraćanje krvi), gastrointestinalna iritacija (blagi bolovi u stomaku), erozije, gastritis, gorušica. Javljali su se i smrtni ishodi.
Hepatobilijarni poremećaji	<i>Nepoznate učestalosti :</i> insuficijencija jetre, hepatitis (posebno kod pacijenata sa SLE ili bolestima vezivnog tkiva), povećane vrednosti transaminaza.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Povremeno:</i> urtikarija.
	<i>Retko:</i> Stevens-Johnson-ov sindrom, Lyell-ov sindrom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme .
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<i>Nepoznate učestalosti :</i> oštećena funkcija bubrega, retencija vode i soli, uratni bubrežni kamenci.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<i>Nepoznate učestalosti :</i> salicilizam – (blaga hronična intoksikacija salicilatima se može javiti nakon ponovljene primene velikih doza, simptomi uključuju vrtoglavicu, tinitus,

	gluvoću, preznojavanje, mučninu, povraćanje, glavobolju, konfuziju i može se kontrolisati smanjenjem doze).
Ispitivanja	Uticaj na laboratorijske testove ispitivanja funkcije štitaste žlezde.

Primena kod dece – acetilsalicilna kiselina kod dece može da dovede do razvoja Rejevog sindroma (encefalopatija i insuficijencija jetre) koji se manifestuje kao akutna febrilnost.

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

Iako postoje interindividualne varijacije, može se smatrati da je toksična doza oko 200 mg/kg kod odraslih i 100 mg/kg kod dece. Letalna doza acetilsalicilne kiseline je 25 - 30 grama. Trovanje salicilatima je obično udruženo sa koncentracijama u plazmi > 350 mg/L (2,5 mmol/L). Koncentracije u plazmi iznad 500 mg/L kod odraslih i 300 mg/L kod dece generalno uzrokuju teško trovanje. Kod većine odraslih smrt se javlja kod pacijenata kod kojih su koncentracije preko 700 mg/L (5,1 mmol/L). Malo je verovatno da bi pojedinačne doze manje od 100 mg/kg dovele do teškog trovanja.

Koncentracije salicilata u plazmi treba hitno izmeriti za pacijente za koje se smatra da su progutali više od 125 mg/kg acetilsalicilne kiseline. Uzorak treba uzeti najmanje 2 sata (kod simptomatskih pacijenata) ili 4 sata (kod asimptomatskih pacijenata) nakon gutanja, s obzirom da može proći nekoliko sati dok se ne pojave maksimalne koncentracije leka u plazmi i do 12 sati nakon primene obloženih oralnih oblika. Ponovni uzorak je potrebno uzeti kod svih simptomatskih pacijenata i onih koji imaju koncentraciju veću od 500 mg/L nakon dva sata zbog mogućnosti dalje resorpcije leka. U ovakvim okolnostima, merenja treba ponavljati svaka 3 sata dok koncentracije ne padnu.

Simptomi

Uobičajeno simptomi podrazumevaju povraćanje, dehidrataciju, tinitus, vertigo, gluvoću, preznojavanje, tople ekstremitete sa izraženim pulsom, ubrzanim disanjem i hiperventilacijom. U većini slučajeva postoji neki oblik acido-baznog poremećaja.

Mešovita respiratorna alkalozia i metabolička acidoza sa normalnim ili visokim arterijskim pH (normalna ili smanjena koncentracija jona vodonika) je uobičajena kod odraslih i dece uzrasta preko 4 godine. Kod dece uzrasta 4 godine ili manje, dominantna metabolička acidoza sa niskim arterijskim pH (povećanom koncentracijom jona vodonika) je uobičajena. Acidoza može pojačati prolazak salicilata kroz krvnomoždanu barijeru.

Povremeno se mogu javiti hematemeza, hiperpireksija, hipoglikemija, hipokalemija, trombocitopenija, povećana vrednost INR/PTR, intravaskularna koagulacija, bubrežna insuficijencija i plućni edem koji nije srčanog porekla. Drugi simptomi mogu uključiti: glavobolju, mučninu ili bol u abdomenu. Simptomi od strane CNS-a uključuju: konfuziju, nemir, halucinacije, dezorijentacija, koma, kardiovaskularni kolaps, respiratorni arrest i konvulzije koje su ređe kod odraslih nego kod dece.

Terapija

Ukoliko je došlo do ingestije toksične doze, potreban je prijem u bolnicu.

Dati aktivni ugalj ukoliko od ingestije nije prošlo više od 1 sata doze veće od 250 mg/kg. Koncentraciju salicilata u plazmi treba izmeriti iako se iz toga ne može utvrditi težina trovanja, već je potrebno u obzir uzeti i kliničke i biohemijske parametre. Eliminacija se povećava alkalizacijom urina, koja se postiže primenom 1,26% natrijum-bikarbonata. Potrebno je pratiti pH urina. Korekcija metaboličke acidoze se postiže intravenskom primenom 8,4% natrijum-bikarbonata (prvo proveriti serumski kalijum). Forsiranu diurezu ne treba koristiti s obzirom da ona ne pojačava izlučivanje salicilata i može dovesti do plućnog edema. Hemodijaliza je izbor lečenja u slučaju teškog trovanja i treba je razmotriti kod svih pacijenata sa koncentracijom salicilata u plazmi > 700 mg/L (5,1 mmol/L) ili manjom ukoliko su udruženi sa teškom kliničkom slikom ili metaboličkim poremećajem. Pacijenti mlađi od 10 godina ili stariji od 70 su u povećanom riziku od toksičnosti salicilata i mogu zahtevati dijalizu u ranijoj fazi. Ostale simptome treba lečiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: analgetici; ostali analgetici i antipiretici

ATC šifra: N02BA01

Acetilsalicilna kiselina je analgetik, inhibitor agregacije trombocita i antipiretik sa antiinflamatornim svojstvima. Produžava vreme krvarenja. Inhibira ciklo-oksigenazu masnih kiselina acetilacijom aktivnog mesta enzima i najveći deo farmakoloških efekata se ostvaruje inhibicijom formiranja produkata ciklo-oksigenaze, uključujući tromboksane, prostaglandine i prostaciklin. Dejstvo na trombocite je kumulativno tokom 8-dnevnog života trombocita, zato što trombociti nemaju sposobnost ponovne sinteze ciklooksigenaze. Acetilsalicilna kiselina ima aktivni metabolit (salicilat) koji, osim što poseduje neka antiinflamatorna svojstva, takođe ima značajno dejstvo na respiraciju, acido-bazni balans i želudac. Salicilati stimulišu respiraciju direktnim dejstvom na produženu moždinu i u visokim koncentracijama, nevezanu oksidativnu fosforilaciju u mišićima, povećavajući potrošnju kiseonika i proizvodnju ugljen-dioksida. Hiperventilacija izaziva respiratornu alkalozu koja je kompenzovana renalnom ekskrecijom bikarbonata. Kada dođe do ingestije velikih, toksičnih doza salicilata i poremećaja metabolizma ugljenih hidrata, mlečna i piruvična kiselina se nakupljaju i bubrežna funkcija je oštećena, što dovodi do metaboličke acidoze. Salicilati imaju direktno iritantno dejstvo na gastričnu mukozu i sledstveno stvaraju predispoziciju za ulceracije inhibicijom sinteze vazodilatatornih i citoprotektivnih prostaglandina.

Acetilsalicilna kiselina takođe ima antitrombotičko dejstvo, koje je posredovano inhibicijom aktivacije trombocita.

Eksperimentalni podaci sugerišu da ibuprofen može inhibirati efekat malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se koriste istovremeno. U jednoj studiji, pojedinačna doza ibuprofena 400mg uzeta 8 sati pre i 30 minuta nakon acetilsalicilne kiseline u obliku sa trenutnim oslobađanjem (81 mg), smanjila je efekat acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Ipak, zbog ograničenja u ovim podacima i neizvesnosti koja se tiče ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničke situacije ne mogu se doneti sigurni zaključci u vezi redovne upotrebe ibuprofena, mada nije verovatno da će se javiti klinički značajni efekti nakon povremene upotrebe ibuprofena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene, resorpcija nejonizovane acetilsalicilne kiseline se dešava u želucu i tankom crevu. Acetilsalicilna kiselina se brzo resorbuje nakon oralne upotrebe, dok se određena količina acetilsalicilne hidrolizuje u zidu creva. Posle resorpcije, acetilsalicilna kiselina se brzo konvertuje u salicilate, ali tokom prvih dvadeset minuta posle oralne primene, acetilsalicilna kiselina je dominantna forma leka u plazmi. Resorpcija je odložena u prisustvu hrane i smanjena kod osoba sa napadima migrene. Resorpcija je brza kod pacijenata sa ahlorhidrijom i nakon primene polisorbata i antacida.

Koncentracija leka u krvi

Acetilsalicilna kiselina je vezana za proteine plazme i široko se distribuira. Koncentracija acetilsalicilne kiseline u plazmi brzo opada (poluvreme eliminacije 15-20 minuta) kako koncentracije salicilata u plazmi rastu. Salicilati se ekstenzivno vezuju za proteine plazme i brzo se distribuiraju u sve delove tela.

Poluvreme eliminacije

Plazma/acetilsalicilna kiselina - približno 17 minuta

Plazma/Salicilati - male doze -24 h

- velike doze - do 19 h

Distribucija

Acetilsalicilna kiselina se može naći u pljuvački, mleku, plazmi i sinovijalnoj tečnosti u koncentracijama manjim u odnosu na onu u krvi i prolazi kroz placentu.

Salicilati - ekstenzivno vezivanje za proteine

Acetilsalicilna kiselina - vezivanje za proteine u malom stepenu.

Metabolizam

U krvi, brza hidroliza do salicilne kiseline; konjugacija sa glukuronskom kiselinom/glicinom sa formiranjem glukuronida i salicilurne kiseline; oksidacija u manjem delu.

Ekskrecija

Salicilati se uglavnom eliminišu metabolizmom u jetri; metaboliti su saliciurna kiselina, salicil fenol glukuronid, salicil acil glukuronid, gentizicna kiselina, gentiziurična kiselina. Urinom se uglavnom izlučuju kao saliciurna kiselina, salicilati se reapsorbuju preko renalnih tubula u kiselom urinu, pa će alkalizacija urina povećati stepen izlučivanja; 85% doze se izlučuje kao slobodni salicilat. Po primeni doze od 325 mg acetilsalicilne kiseline, eliminacija se odvija kinetikom prvog reda i poluvreme eliminacije salicilata iz seruma je oko 2 - 3 sata; u slučaju većih doza, poluvreme eliminacije se povećava na 15 - 30 sati. Salicilati se takođe eliminišu nepromenjeni urinom; količina koja se eliminiše ovim putem se povećava sa povećanjem doze i takođe zavisi od urinarnog pH, oko 30% doze se eliminiše u alkalnom urinu u odnosu na 2% doze koja se eliminiše u kiselom urinu. Renalna ekskrecija uključuje glomerularnu filtraciju, aktivnu renalnu tubularnu sekreciju i pasivnu tubularnu reapsorpciju. Salicilati se uklanjaju hemodijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema pretkliničkih podataka od značaja za lekara, koji već nisu pomenuti u drugim tačkama Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Magnezijum-oksidi, teški;

Skrob, kukuruzni;

Želatin;

Talk;

Skrob, preželatizovan;

Celuloza, mikrokristalna;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/PVC//Al blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 20 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

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD

Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03705-18-001

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

Datum prve dozvole za stavljanje leka u promet: 05.03.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.