

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vasopirin[®], 75 mg, gastrozistentne tablete
Vasopirin[®], 100 mg, gastrozistentne tablete

INN: acetilsalicilna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vasopirin, 75 mg, gastrozistentne tablete:

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 75 mg acetilsalicilne kiseline.

Vasopirin, 100 mg, gastrozistentne tablete:

Jedna gastrozistentna tableta sadrži 100 mg acetilsalicilne kiseline.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Vasopirin, 75 mg, gastrozistentne tablete:

Ovalne, bele, bikonveksne, gastrozistentne tablete, dimenzije 9,2 × 5,2 mm.

Vasopirin, 100 mg, gastrozistentne tablete:

Okrugle, bele, bikonveksne, gastrozistentne tablete, prečnika 7,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarna profilaksa cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih trombotičkih oboljenja i nakon *by-pass* hirurgije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

U terapiji kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih oboljenja:

Pre prve primene leka u navedenim indikacijama, neophodno je konsultovati lekara. Uobičajena doza za dugotrajnu terapiju je 75-150 mg jednom dnevno. U pojedinim slučajevima veća doza može biti odgovarajuća, posebno za kratkotrajnu terapiju po savetu lekara i do 300 mg dnevno.

Antitrombotičko dejstvo:

Preporučena dnevna doza je 150 mg u vreme postavljanja dijagnoze, a nakon toga 75 mg. Tablete koje se uzimaju u vreme postavljanja dijagnoze treba da se sažvaću kako bi se brže resorbovale.

Stariji pacijenti

Generalno, acetilsalicilnu kiselinu treba koristiti sa oprezom kod starijih pacijenata koji su skloniji neželjenim dejstvima. U slučaju odsustva ozbiljne renalne ili hepatičke insuficijencije preporučuje se uobičajena doza za odrasle (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapiju treba procenjivati u redovnim intervalima.

Pedijatrijska populacija

Acetilsalicilna kiselina se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta ispod 16 godina, izuzev prema savetu lekara kada korist nadmašuje rizik (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete treba progutati cele, sa dovoljno tečnosti (pola čaše vode). Tablete su gastrozistentne, tako da ih ne treba drobiti, lomiti ili žvakati, jer omotač tablete prevenira iritirajući efekat na želudac.

Lek Vasopirin može da se uzima uz obrok ili nezavisno od njega.

Trajanje primene

Lek Vasopirin je namenjen za dugotrajnu primenu u najmanjoj mogućoj dozi.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu (npr. određeni pacijenti oboleli od astme mogu da dožive napad ili gubitak svesti), ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Aktivni ili peptički ulkus u istoriji bolesti i/ili gastrična/intestinalna krvarenja ili druge vrste krvarenja kao što su npr. cerebrovaskularne hemoragije;
- Hemoragijska dijateza; poremećaji koagulacije, kao što su hemofilija i trombocitopenija;
- Teška oštećenja funkcije jetre;
- Teška oštećenja funkcije bubrega;
- Pacijenti koji boluju od gihta;
- Teška srčana insuficijencija;
- Deca mlađa od 16 godina, osim ukoliko je specifično indikovana terapija (npr. kod Kavasakijeve bolesti);
- Doze veće od 100 mg/na dan tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.6);
- Metotreksat korišćen u dozama većim od 15 mg nedeljno (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Vasopirin nije pogodan za upotrebu u terapiji zapaljenja / za snižavanje povišene telesne temperature / za ublažavanje bolova.

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se primena kod odraslih i adolescenata starijih od 16 godina. Acetilsalicilnu kiselinu ne smeju da uzimaju deca ili adolescenti mlađi od 16 godina, osim kada očekivana korist prevazilazi rizik od primene. Acetilsalicilna kiselina može doprineti nastajanju *Reye*-vog sindroma kod neke dece.

Povećani rizik od hemoragije i duodenalnog ili gastričnog ulkusa

Postoji povećani rizik od krvarenja posebno tokom ili posle hirurških intervencija (čak i kod manjih intervencija, npr. vađenja zuba). Lek koristiti sa oprezom pre hiruške intervencije, uključujući i vađenje zuba. U ovoj situaciji možda je neophodno privremeno prekinuti terapiju.

Lek Vasopirin se ne preporučuje tokom menaragije, s obzirom na to da može povećati menstrualno krvarenje.

Lek Vasopirin treba primenjivati sa oprezom u slučaju hipertenzije i kod pacijenata sa gastričnim ili duodenalnim ulkusom, ili hemoragijskim epizodama u anamnezi, ili pacijenata na terapiji antikoagulasima. Ne preporučuje se istovremena primena leka Vasopirin sa drugim lekovima koji utiču na hemostazu (npr. antikoagulansi kao što je varfarin, trombolitički i antiagregacioni lekovi, antiinflamatorni lekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina), jer može biti povećan rizik od krvarenja (videti odeljak 4.5). Kada se ova kombinacija lekova ne može izbeći, preporučeno je pažljivo praćenje eventualnih znakova krvarenja.

Potreban je oprez 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).

Pacijenti treba da se obrate lekaru kada primete bilo koji neuobičajeni simptom krvarenja. Ukoliko se pojave gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija terapiju treba prekinuti.

Oštećena funkcija jetre ili bubrega

Acetilsalicilnu kiselinu treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (lek je kontraindikovano kod teških oštećenja funkcije) ili kod pacijenata koji su dehidrirani, pošto primena NSAID lekova može da dovede do pogoršanja funkcije bubrega. Provere funkcije jetre treba redovno sprovesti kod pacijenata koji imaju blago ili umereno oštećenje funkcije jetre.

Reakcije preosetljivosti

Acetilsalicilna kiselina može izazvati napade bronhospazma i astme kod osetljivih osoba ili neke druge reakcije preosetljivosti. Faktori rizika su postojeća astma, polenska groznica, polipi u nosu ili hronična respiratorna oboljenja. Ovo se takođe odnosi na pacijente koji ispoljavaju alergijske reakcije (npr. reakcije na koži, svrab, urtikarija) na druge supstance.

Reakcije na koži

Ozbiljne reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, povezane sa primenom acetilsalicilne kiseline su retko prijavljene (videti odeljak 4.8). Upotrebu leka Vasopirin treba prekinuti sa prvom pojavom osipa na koži, mukoznih lezija ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti su naročito podložni pojavi neželjenih reakcija na NSAID, uključujući i acetilsalicilnu kiselinu, a posebno gastrointestinalnim krvarenjima i perforacijama koje mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2). Kada je neophodna dugotrajna terapija, potrebno je redovno pratiti pacijente.

Giht

Acetilsalicilna kiselina primenjena u malim dozama smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Zbog ovoga, pacijenti koji su skloni smanjenom izlučivanju mokraćne kiseline, mogu da imaju napade gihta (videti odeljak 4.5).

Rizik od hipoglikemije

Kada se uzima veća doza leka Vasopirin istovremeno sa derivatima sulfoniluree ili insulinom, može doći do povećanja rizika od hipoglikemije (videti odeljak 4.5).

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Potreban je oprez kod pacijenata sa deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, s obzirom na to da može doći do pojave hemolitičke anemije.

Trudnoća i dojenje

Treba izbegavati upotrebu leka Vasopirin u odmakloj trudnoći i uopšteno tokom dojenja (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovane kombinacije

Metotreksat (primenjen u dozama većim od 15 mg nedeljno):

Kombinovana primena acetilsalicilne kiseline i metotreksata, povećava hematološku toksičnost metotreksata usled smanjenog bubrežnog klirensa metotreksata od strane acetilsalicilne kiseline. Zbog toga, istovremena primena metotreksata (u dozama većim od 15 mg nedeljno) sa lekom Vasopirin je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Urikozurici, npr. probenecid i sulfinpirazon

Salicilati umanjuju dejstvo probenecida i sulfinpirazona. Istovremenu primenu treba izbegavati.

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

Antikoagulansi npr. kumarin, heparin, varfarin i fenindion

Rizik od krvarenja je povećan zbog inhibirane funkcije trombocita, oštećenja duodenalne sluzokože i istiskivanja oralnih antikoagulansa sa mesta vezivanja za proteine plazme. Potrebno je pažljivo praćenje znakova krvarenja kod pacijenata koji istovremeno koriste acetilsalicilnu kiselinu i ove lekove (videti odeljak 4.4).

Antiagregacioni lekovi (npr. klopidogrel i dipiridamol) i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI, kao što je sertralin ili paroksetin)

Postoji povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antidijabetici npr. derivati sulfoniluree

Salicilati mogu da povećaju hipoglikemijsko dejstvo derivata sulfoniluree.

Digoksin i litijum

Acetilsalicilna kiselina smanjuje bubrežno izlučivanje digoksina i litijuma, što dovodi do povećanih koncentracija ovih lekova u plazmi. Praćenje koncentracija digoksina i litijuma u plazmi se preporučuje kada sa započinje i završava terapija acetilsalicilnom kiselinom. Možda će biti neophodno prilagođavanje doze.

Diuretici i antihipertenzivi

NSAIL mogu da smanje antihipertenzivna dejstva diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Kao i kod primene drugih lekova iz grupe NSAIL, istovremena primena sa ACE inhibitorima povećava rizik od akutne bubrežne insuficijencije.

Hipotenzivno dejstvo beta blokatora može biti umanjeno u slučaju istovremene primene sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) zbog inhibicije prostaglandina bubrega, što dovodi do smanjenog protoka krvi kroz bubrege, kao i retencije soli i tečnosti.

Diuretici: postoji rizik od akutne bubrežne insuficijencije zbog smanjene glomerularne filtracije putem smanjene sinteze prostaglandina bubrega. Preporučuje se hidratacija pacijenta i praćenje funkcije bubrega na početku terapije.

Inhibitori karboanhidraze (acetazolamid)

Istovremena upotreba može da dovede do teške acidoze i povećane toksičnosti na nivou centralnog nervnog sistema.

Sistemska kortikosteroidi

Rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja može biti povećan kada se istovremeno primenjuju acetilsalicilna kiselina i kortikosteroidi (videti odeljak 4.4). Kortikosteroidi smanjuju koncentraciju salicilata u plazmi i može doći do pojave toksičnosti salicilata nakon obustave terapije kortikosteroidima.

Metotreksat (kada se koristi u dozama manjim od 15 mg nedeljno):

Istovremena primena acetilsalicilne kiseline i metotreksata može da poveća hematološku toksičnost metotreksata jer acetilsalicilna kiselina smanjuje bubrežnu eliminaciju metotreksata. Jednom nedeljno treba raditi analizu krvne slike, tokom prvih nedelja kombinovane primene ovih lekova. Pojačano praćenje treba primeniti u prisustvu čak i blagog oštećenja funkcije bubrega, kao i kod starijih osoba.

Ostali nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Istovremena primena sa lekom Vasopirin može povećati rizik od pojave ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja usled sinergističkog dejstva.

Ibuprofen

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može da inhibira efekte malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se primenjuju istovremeno. Ipak, ograničenost ovih podataka i nepouzdanost ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju ukazuju da se ne mogu doneti sigurni zaključci za

redovnu upotrebu ibuprofena, i da se ne smatra verovatnim da povremena primena ibuprofena ima klinički značajan uticaj (videti odeljak 5.1).

Metamizol

Metamizol može da smanji dejstvo acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se uzimaju istovremeno. Zbog toga, ovu kombinaciju treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline za kardioprotekciju.

Ciklosporin, takrolimus

Istovremena primena NSAIL i ciklosporina ili takrolimusa može da poveća nefrotoksično dejstvo ciklosporina i takrolimusa. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju kada se istovremeno koriste ovi lekovi sa acetilsalicilnom kiselinom.

Valproat

Prijavljeno je da acetilsalicilna kiselina smanjuje vezivanje valproata za serumski albumin, što za posledicu ima povećanje slobodne koncentracije valproata u plazmi u stanju ravnoteže.

Fenitoin

Salicilati smanjuju vezivanje fenitoina za albumin u plazmi. Ovo može dovesti do smanjenja ukupne koncentracije fenitoina u plazmi, ali i do povećanja frakcije slobodnog fenitoina. Čini se da nevezana koncentracija, i samim tim terapijski efekat, nisu značajno promenjeni.

Alkohol

Istovremena primena alkohola i acetilsalicilne kiseline povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

Antacidi i adsorbensi

Ekskrecija acetilsalicilne kiseline se povećava alkalizacijom urina; moguće je da kaolin smanjuje njenu resorpciju. Antacidi će smanjiti dejstvo acetilsalicilne kiseline. Inkompatibilnost postoji pri primeni soli gvožđa, karbonata i alkalnih hidroksida.

Antagonisti leukotrijena

Koncentracija u plazmi zafirlukasta se povećava.

Antibakterijski lekovi

Toksičnost sulfonamida može biti povećana.

Testovi funkcije štitaste žlezde

Acetilsalicilna kiselina može da utiče na testove funkcije štitaste žlezde.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Male doze (do 100 mg/dnevno):

Kliničke studije ukazuju da su doze do 100 mg/dnevno ograničene za akušersku primenu, a koje zahtevaju posebno praćenje, izgleda bezbedne.

Doze od 100-500 mg/dnevno:

Ne postoji dovoljno kliničko iskustvo koje se odnosi na primenu doza većih od 100 mg/dnevno do 500 mg/dnevno. Prema tome, preporuke navedene u nastavku za doze od 500 mg/dnevno i veće su primenljive i za ovaj dozni opseg.

Doze od 500 mg/dnevno i veće

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da utiče na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja i srčanih malformacija i gastroshize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u periodu rane trudnoće. Apsolutni rizik za kardiovaskularnih malformacija je povećan sa manje od 1% do vrednosti od približno 1,5%. Veruje se da se

rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije. Pokazano je da kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do porasta pobačaja pre i posle implantacije i embriofetalne smrtnosti. Pored toga, prijavljena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, kod životinja kod kojih su primenjivani inhibitori sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze. Tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, acetilsalicilnu kiselinu ne treba koristiti, osim ukoliko je neophodna. Ukoliko acetilsalicilnu kiselinu koristi žena koja planira trudnoću, ili u periodu prvog i drugog trimestra trudnoće, treba koristiti najmanju moguću dozu, a trajanje terapije treba da bude najkraće moguće.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izazvati kod fetusa:

- kardiopulmonalnu toksičnost (sa preranim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i pulmonalnom hipertenzijom),
- poremećaj funkcije bubrega, koja može napredovati do insuficijencije bubrega sa oligohidroamnionom;

kod majke i deteta, pri kraju trudnoće:

- moguće produženje vremena krvarenja, antiagregacioni efekat koji se može javiti čak i pri veoma malim dozama,
- inhibiciju kontrakcija uterusa što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Zbog toga je acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg/dnevno i većoj kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Male količine salicilata i njihovih metabolita se izlučuju u majčino mleko. Budući da do sada nisu primećena nikakva neželjena dejstva na odojče posle kratkotrajne upotrebe, obično nije neophodno prekinuti dojenje. Ipak, u slučaju produžene upotrebe ili upotrebe velikih doza, trebalo bi prestati sa dojenjem.

Plodnost

Nisu sprovedene kontrolisane studije u vezi sa potencijalnim efektom acetilsalicilne kiseline na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja acetilsalicilne kiseline na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Na osnovu farmakodinamskih osobina i neželjenih dejstava acetilsalicilne kiseline, ne očekuje se da lek utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedena prema klasama sistema organa i učestalosti. U okviru svake klase sistema organa učestalost javljanja je definisana na sledeći način: 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 sklonost krvarenju. <i>Retko:</i> Trombocitopenija, granulocitoza, aplastična anemija. <i>Nepoznata učestalost:</i> Slučajevi krvarenja sa produženim vremenom krvarenja, kao što je epistaksa, hematurija, purpura, ekhimoze, hemoptizija, hematom, cerebralna hemoragija i krvarenje desni. Simptomi mogu da traju od 4 do 8 dana posle prestanka primene acetilsalicilne kiseline. Kao
--	---

	<p>rezultat, može biti povećan rizik od krvarenja tokom hirurških procedura.</p> <p>Postojeće (hematemeza, melena) ili prikriveno gastrointestinalno krvarenje, koje može da dovede do anemije usled nedostatka gvožđa (češća je pri većim dozama).</p> <p>Acetilsalicilna kiselina smanjuje adhezivnost trombocita i u velikim dozama može uzrokovati hipoprotrombinemiju.</p> <p>Hemolitička anemija može da se javi kod pacijenata sa deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD).</p>
Poremećaji imunskog sistema	<p><i>Retko:</i></p> <p>Reakcije preosetljivosti, osip na koži, urtikarija, angioedem, alergijski edem, anafilaktičke reakcije uključujući šok.</p>
Poremećaji metabolizma i ishrane	<p><i>Nepoznata učestalost:</i></p> <p>Hiperurikemija.</p>
Poremećaji nervnog sistema	<p><i>Retko:</i></p> <p>Intrakranijalno krvarenje.</p> <p><i>Nepoznata učestalost:</i></p> <p>Glavobolja, vertigo.</p>
Poremećaji uha i labirinta	<p><i>Nepoznata učestalost:</i></p> <p>Slabljenje sluha; tinitus.</p>
Vaskularni poremećaji	<p><i>Retko:</i></p> <p>Hemoragijski vaskulitis.</p>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<p><i>Povremeno:</i></p> <p>Rinitis, dispneja.</p> <p><i>Retko:</i></p> <p>Bronhospazam, napadi astme.</p>
Gastrointestinalni poremećaji	<p><i>Često:</i></p> <p>Dispepsija.</p> <p><i>Retko:</i></p> <p>Ozbiljna gastrointestinalna krvarenja, mučnina, povraćanje, gastritis.</p> <p><i>Nepoznata učestalost:</i></p> <p>Ulkus želuca i duodenuma i perforacija, dijareja.</p>
Hepatobilijarni poremećaji	<p><i>Nepoznata učestalost:</i></p> <p>Insuficijencija jetre</p> <p><i>Retko:</i></p> <p>Reye-ov sindrom</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p><i>Povremeno:</i></p> <p>Urtikarija.</p> <p><i>Retko:</i></p> <p>Stevens-Johnson-ov sindrom, Lyell-ov sindrom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme.</p>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<p><i>Nepoznata učestalost:</i></p> <p>Poremećaj funkcije bubrega, retencija vode i soli, uratni kamen u bubregu.</p>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<p><i>Retko:</i></p> <p>Menoragija.</p>

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

Pored toga što mogu biti prisutne značajne interindividualne razlike, može se smatrati da je toksična doza za odrasle 200 mg/kg, a kod dece 100 mg/kg. Letalna doza acetilsalicilne kiseline je 25-30 g. Koncentracije salicilata u plazmi preko 300 mg/L ukazuju na trovanje. Koncentracije u plazmi preko 500 mg/L kod odraslih i 300 mg/L kod dece, generalno dovode do teškog trovanja.

Predoziranje može biti štetno za starije pacijente i naročito kod male dece (predoziranje pri terapijskoj primeni leka ili često slučajno predoziranje može biti sa smrtnim ishodom).

Simptomi umerenog trovanja

Simptomi blagog ili ranog trovanja su osećaj peckanja u ustima, letargija, mučnina, povraćanje, tinitus ili vrtoglavica. Kod umerenog trovanja mogu se javiti svi prethodno navedeni simptomi, uključujući i tahipneju, hiperpireksiju, znojenje, dehidraciju, gubitak koordinacije i uznemirenost.

Simptomi teškog trovanja

Simptomi su povezani sa teškim poremećajem acido-bazne ravnoteže. Na početku se javlja hiperventilacija, koja dovodi do respiratorne alkaloze. Respiratorna acidoza nastaje zbog supresije respiratornog centra. Dodatno, metabolička acidoza se javlja zbog prisustva salicilata. Pošto mlađu decu lekar obično vidi tek kada uđu u kasnu fazu trovanja, ona su obično već u stanju acidoze.

Takođe, mogu se pojaviti sledeći simptomi: hipertermija i znojenje, koji mogu da dovedu do dehidracije: osećaj uznemirenosti, konvulzije, halucinacije, insuficijencija bubrega i hipoglikemija. Depresija nervnog sistema može da dovede do kome, kardiovaskularnog kolapsa ili zastoja disanja.

Terapija predoziranja

Ako je uzeta toksična doza, potrebno je bolničko lečenje. Kada dođe do umerenog trovanja, potrebno je pokušati da se izazove povraćanje.

Ukoliko ovo nije moguće, može se pokušati sa ispiranjem želdac tokom prvog sata od uzimanja veće količine leka. Nakon toga, primeniti aktivni ugalj (adsorbent) i natrijum-sulfat (laksativ).

Aktivni ugalj se može primeniti u vidu pojedinačne doze (50 g za odrasle, 1 g/kg telesne mase za decu mlađu od 12 godina).

Alkalizacija urina (250 mmol NaHCO₃, tokom tri sata) uz praćenje vrednosti pH urina.

U slučaju teškog trovanja, preporučuje se hemodijaliza.

Ostale simptome treba lečiti simptomatskom terapijom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva; inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

ATC šifra: B01AC06

Mehanizam dejstva

Acetilsalicilna kiselina inhibira aktivaciju trombocita; blokadom ciklooksigenaze u trombocitima putem acetilacije ona inhibira sintezu tromboksana A_2 , fiziološki aktivne supstance koja se oslobađa iz trombocita i koja ima ulogu u komplikaciji ateroskleroznih lezija.

Inhibicija sinteze tromboksana A_2 je ireverzibilna jer trombociti, koji nemaju nukleuse, ne mogu da vrše ponovnu sintezu nove ciklooksigenaze (usled nedostatka sposobnosti sinteze proteina), koja je acetilovana pomoću acetilsalicilne kiseline.

Farmakodinamsko dejstvo

Ponovljene doze od 20 do 325 mg acetilsalicilne kiseline dovode do inhibicije enzimske aktivnosti od 30 do 95%. Usled ireverzibilne prirode vezivanja, efekat perzistira tokom životnog veka trombocita (7 do 10 dana). Inhibitorno dejstvo se ne smanjuje tokom produžene terapije, a enzimska aktivnost postepeno počinje nakon obnove trombocita 24 do 48 sati nakon prekida terapije.

Acetilsalicilna kiselina produžava vreme krvarenja za približno 50 do 100%, mada se mogu uočiti individualne varijacije.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može da inhibira efekat malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj primeni.

U jednoj studiji, kada je uzeta pojedinačna doza ibuprofena od 400 mg tokom 8 sati pre ili tokom 30 minuta nakon uzimanja preparata sa trenutnim oslobađanjem acetilsalicilne kiseline (81 mg), uočen je smanjen efekat acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, ograničenost ovih podataka i nepouzdanost ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju, ukazuju da nije moguće izvesti jasne zaključake u pogledu redovne primene ibuprofena, te da se ne očekuju klinički značajni efekti pri povremenoj primeni ibuprofena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, acetilsalicilna kiselina se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Glavna mesta resorpcije su želudac i tanko crev. Ipak, značajan deo doze se već hidrolizuje do salicilne kiseline u zidu creva tokom procesa resorpcije. Stepenn hidrolize zavisi od stepena resorpcije. Nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline u obliku gastrozistentne tablete maksimalne koncentracije acetilsalicilne kiseline u plazmi su dostignute nakon otprilike 5 sati a salicilne kiseline 6 sati, nakon uzimanja natašte. Ukoliko se tablete uzimaju uz obrok, maksimalne koncentracije u plazmi se dostignu približno 3 sata kasnije u odnosu na uzimanje natašte.

Distribucija

Acetilsalicilna kiselina, kao i glavni metabolit salicilna kiselina, u velikoj meri se vezuju za proteine plazme, prvenstveno albumin, i brzo se distribuiraju u sve delove organizma. Stepenn vezivanja salicilne kiseline za proteine plazme veoma zavisi od koncentracije i salicilne kiseline i albumina. Volumen distribucije acetilsalicilne kiseline kod odraslih je približno oko 0,16 L/kg telesne mase. Salicilna kiselina polako prolazi u sinovijalnu tečnost, prolazi krvno-moždanu barijeru, kao i placentu i prelazi u majčino mleko.

Biotransformacija

Acetilsalicilna kiselina se brzo metaboliše u salicilnu kiselinu, sa poluvremenom eliminacije od 15 do 20 minuta. Salicilna kiselina se zatim predominantno konvertuje u konjugate glicinske i glukuronske kiseline i u tragovima gentizinske kiseline.

Eliminacija

Kinetika eliminacije salicilne kiseline je dozno zavisna, jer je metabolizam ograničen kapacitetom enzima jetre. Zbog toga poluvreme eliminacije varira i iznosi 2-3 sata nakon primene malih doza, 12 sati nakon primene uobičajenih analgetskih doza, a 15 -30 sati nakon primene velikih terapijskih doza ili trovanja. Salicilna kiselina i njeni metaboliti izlučuju se uglavnom putem bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil acetilsalicilne kiseline je dobro dokumentovan.

U ispitivanjima sprovedenim na životinjama, primena salicilata, nije za posledicu imala oštećenje drugih organa, osim oštećenja funkcije bubrega.

U ispitivanjima sprovedenim na pacovima, uočeni su fetotoksični i teratogeni efekti pri primeni doza acetilsalicilne kiseline koje su toksične za ženku. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat, s obzirom na to da su doze u pretkliničkim studijama mnogo veće (najmanje 7 puta) od maksimalnih preporučenih doza za ciljane kardiovaskularne indikacije.

Acetilsalicilna kiselina je opsežno ispitana sa aspekta mutagenih i karcinogenih efekata.

Ukupni rezultati ne ukazuju na relevantne znake bili kakvih mutagenih ili kancerogenih efekata u studijama sprovedenim na miševima i pacovima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (Tip 102);

Skrob, kukuruzni;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Stearinska kiselina.

Film (obloga) tablete:

Trietilcitrat;

Talk;

Eudragit L30 D-55, sastava:

Metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1);

Polisorbat 80;

Natrijum-laurilsulfat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Al) sa 10 gastrozistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 gastrozistentnih tableta (ukupno 30 gastrozistentnih tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu savažećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD, Batajnički drum 5A, Beograd

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

Vasopirin, 75 mg, gastrozistentne tablete:
515-01-03980-20-001

Vasopirin, 100 mg, gastrozistentne tablete:
515-01-03981-20-001

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

Datum prve dozvole: 15.11.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2022.