

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Acetilsalicilatna kiselina G.L. Pharma 100 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza hidrat.....60 mg po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, okrugla bikonveksna tableta promjera oko 8,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- nestabilna angina pectoris – u sklopu standardne terapije
- akutni infarkt miokarda – u sklopu standardne terapije
- prevencija ponovnog infarkta
- nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama (npr. nakon kirurške ugradnje aortokoronarne prenosnice /*engl. CABG – coronary artery bypass grafting*, ili koronarne angioplastike)
- sekundarna prevencija prolaznog ishemijskog napadaja (*engl. TIA - transient ischemic attack*) i moždanog udara

Napomena:

Zbog sadržaja djelatne tvari, Acetilsalicilatna kiselina G.L. Pharma 100 mg tablete nisu namijenjene za ublažavanje boli.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Za nestabilnu anginu pectoris:

Preporučena dnevna doza je 1 tableta Acetilsalicilatne kiseline G.L. Pharma (što odgovara 100 mg acetilsalicilatne kiseline).

Za akutni infarkt miokarda:

Preporuča se udarna doza od 2-3 tablete Acetilsalicilatne kiseline G.L. Pharma (što odgovara 200-300 mg acetilsalicilatne kiseline).

Nakon toga, preporuča se dnevna doza od 1 tablete Acetilsalicilatne kiseline G.L. Pharma (što odgovara 100 mg acetilsalicilatne kiseline).

Za prevenciju ponovnog infarkta:

Preporučena dnevna doza je 1 tableta Acetilsalicilatne kiseline G.L. Pharma (što odgovara 100 mg acetilsalicilatne kiseline).

Nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama (npr. kirurška ugradnja aortokoronarne prenosnice ili koronarna angioplastika):

Preporučena dnevna doza je 1 tableta Acetilsalicilatne kiseline G.L. Pharma (što odgovara 100 mg acetilsalicilatne kiseline).

Optimalno vrijeme za uvođenje terapije Acetilsalicilatnom kiselinom G.L. Pharma je 24 sata nakon operacije.

Za sekundarnu prevenciju prolaznog ishemijskog napadaja i moždanog udara

Preporučena dnevna doza je 1 tableta Acetilsalicilatne kiseline G.L. Pharma (što odgovara 100 mg acetilsalicilatne kiseline).

Acetilsalicilatna kiselina G.L. Pharma ne smije se primjenjivati u većim dozama od navedenih osim prema preporuci liječnika, a dnevna doza ne smije biti veća od 300 mg (3 tablete).

Stariji bolesnici

Acetilsalicilatna kiselina se općenito treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika jer su skloniji razvoju nuspojava. Preporučuje se primjena uobičajene doze za odrasle ako bolesnici nemaju tešku insuficijenciju bubrega ili jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Terapiju treba redovito nadzirati.

Pedijatrijska skupina bolesnika

Acetilsalicilatna kiselina ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 16 godina, osim na preporuku liječnika nakon pažljive procjene rizika u odnosu na korist liječenja (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine (pola čaše vode).

Trajanje liječenja

Namijenjen za dugotrajnu uporabu. Dugotrajna uporaba s najnižom terapijskom dozom.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na salicilatnu kiselinu, druge salicilate, nesteroidne antireumatike (NSAID) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- napadaji astme u anamnezi zabilježeni nakon primjene salicilata odnosno tvari sa sličnim djelovanjem (nesteroidni antireumatici)
- akutni peptički ulkus
- hemoragija ili perforacije u probavnom traktu u anamnezi (želučani ili crijevni problemi) uzrokovani uporabom nesteroidnih antireumatika
- aktivni ili u anamnezi želučani ili duodenalni ulkus/hemoragija s najmanje dvije epizode dokazane ulceracije ili hemoragije ili drugi oblici krvarenja kao što je cerebrovaskularna hemoragija
- hemoragična dijateza; poremećaji zgrušavanja poput hemofilije i trombocitopenije
- teško oštećenje funkcije jetre
- teško oštećenje funkcije bubrega
- teška insuficijencija srca
- doze veće od 150 mg na dan u posljednjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- metotreksat u dozama > 15mg tjedno (vidjeti dio 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporuča se za uporabu u odraslih i adolescenata starijih od 16 godina. Ovaj lijek se ne preporuča u adolescenata/djece mlađih od 16 godina osim ako očekivana korist jasno opravdava moguće rizike. Acetilsalicilatne kiseline može biti povezana s nastankom Reyevog sindroma u neke djece.

Postoji povećani rizik od krvarenja ili produljenja vremena krvarenja, osobito tijekom i nakon operativnih zahvata (čak i kod manjih kirurških zahvata, npr. vađenje zuba). Potreban je oprez pri primjeni prije operativnih zahvata, uključujući i vađenje zuba. Može biti potreban privremeni prekid liječenja.

Acetilsalicilatna kiselina treba se koristiti s oprezom u slučaju nekontrolirane hipertenzije i kada bolesnici imaju želučane ili duodenalne ulkuse u anamnezi ili hemoragijske epizode te ako su pod terapijom antikoagulantima.

Bolesnici trebaju prijaviti liječniku sve neobične simptome krvarenja. Ako dođe do krvarenja u probavnom sustavu ili do nastanka ulkusa, liječenje treba prekinuti.

Acetilsalicilatnu kiselinu treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (liječenje je kontraindicirano ako je funkcija teško oštećena) ili u bolesnika koji su dehidrirani jer primjena nesteroidnih antireumatika može rezultirati pogoršanjem bubrežne funkcije. Ispitivanja jetrene funkcije trebaju se redovito provoditi u bolesnika koji imaju blagu ili umjerenu insuficijenciju jetre.

Acetilsalicilatna kiselina može pogoršati bronhospazam i astmatske napadaje ili druge reakcije preosjetljivosti. Rizični faktori su postojeća astma, peludna groznica, polipi u nosu ili kronične respiratorne bolesti. Isto vrijedi za bolesnike kod kojih se javljaju alergijske reakcije na druge tvari (npr. kožne reakcije, svrbež ili urtikarija).

Stariji su bolesnici posebno skloni razvoju nuspojava na nesteroidne antireumatike uključujući i acetilsalicilatnu kiselinu., a posebno pojavi potencijalno smrtonosnih gastrointestinalnih krvarenja i perforacija (vidjeti dio 4.2). Ako je potrebno dulje liječenje, ove bolesnike treba pažljivo nadzirati.

Ne preporučuje se istodobno liječenje acetilsalicilatnom kiselinom i lijekovima koji utječu na hemostazu (tj. antikoagulantima poput varfarina, trombolitičkih i antiagregacijskih lijekova, protuupalnih lijekova i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina), osim ako to nije strogo preporučeno, jer mogu povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5). Ako se kombinacija ne može izbjeći, preporuča se pažljivo praćenje znakova krvarenja.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od pojave ulkusa, poput oralnih kortikosteroida, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i deferasiroksa. (vidjeti dio 4.5)

Niske doze acetilsalicilatne kiseline smanjuju izlučivanje mokraćne kiseline. Smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline može u bolesnika izazvati napadaje gihta (uloga) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Prevelike doze acetilsalicilatne kiseline mogu povećati rizik od hipoglikemijskih učinaka sulfonilureje i inzulina (vidjeti dio 4.5).

Acetilsalicilatnu kiselinu treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirane kombinacije

Metotreksat (u dozama > 15 mg/tjedno)

Istodobna primjena metotreksata i acetilsalicilatne kiseline povećava hematološku toksičnost metotreksata jer acetilsalicilatna kiselina smanjuje bubrežni klirens metotreksata. Stoga je istodobna primjena metotreksata (u dozama > 15 mg tjedno) s acetilsalicilatnom kiselinom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Kombinacije koje nisu preporučene

Urikozurici, poput probenecida i sulfinpirazona

Salicilati poništavaju učinak probenecida i sulfinpirazona. Tu kombinaciju treba izbjegavati.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uzimanju

Antikoagulansi i trombolitici npr. kumarin, heparin, varfarin i alteplaza

Acetilsalicilatna kiselina može potencirati učinak trombolitika. Povećani rizik od krvarenja nastaje zbog inhibirane funkcije trombocita, ozljede sluznice dvanaesnika i istiskivanja oralnih antikoagulansa s njihovih mjesta vezivanja na proteine plazme. Bolesnici koji istodobno uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu i druge antitrombotike trebaju se pomno pratiti na znakove krvarenja (vidjeti dio 4.4). Posebno treba paziti da liječenje acetilsalicilatnom kiselinom ne smije započeti tijekom prvih 24 sata nakon tretmana alteplazom u bolesnika s akutnim moždanim udarom. Stoga istodobna primjena nije preporučena.

Antitrombotici (e.g. klopidogrel, tiklopidin, cilostazol and dipiridamol) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI, poput sertralina ili paroksetina)

Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antidijabetici, npr. sulfonilureja i inzulin

Salicilati mogu pojačati hipoglikemijsko djelovanje antidijabetika. Stoga može biti potrebno smanjivanje doze antidijabetika ukoliko se koriste visoke doze salicilata. Preporuča se pojačano praćenje glukoze u krvi.

Digoksin i litij

Acetilsalicilatna kiselina smanjuje izlučivanje digoksina i litija iz bubrega, što dovodi do njihovih povišenih koncentracija u plazmi. Stoga se preporuča praćenje koncentracija digoksina i litija u plazmi na početku i na kraju liječenja acetilsalicilatnom kiselinom. Može biti potrebno i podešavanje doze.

Diuretici i antihipertenzivi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje diuretika i drugih antihipertenziva. Potrebno je pažljivo pratiti krvni tlak.

Istodobna primjena visokih doza acetilsalicilatne kiseline s ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzin-II receptora i blokatorima kalcijevih kanala povećava rizik od akutog bubrežnog zatajenja. Stoga treba koristiti doze acetilsalicilatne kiseline ≤ 100 mg.

Loop diuretici: Rizik od akutnog zatajenja bubrega zbog smanjene glomerularne filtracije uzrokovane smanjenom sintezom bubrežnog prostaglandina. Preporučuje se hidriranje bolesnika i praćenje rada bubrega na početku liječenja.

Bolesnike koji se istodobno liječe verapamilom i acetilsalicilatnom kiselinom treba pažljivo nadzirati zbog znakova krvarenja.

Inhibitori karboanhidraze (acetazolamid)

Može dovesti do teške acidoze i povećane toksičnosti središnjeg živčanog sustava.

Sistemske kortikosteroidi

Rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja može biti povećan tijekom istodobne primjene acetilsalicilatne kiseline i kortikosteroida (vidjeti dio 4.4).

Metotreksat (u dozama <15 mg tjedno):

Istodobna primjena metotreksata i acetilsalicilatne kiseline može povećati hematološku toksičnost metotreksata jer acetilsalicilatna kiselina smanjuje bubrežni klirens metotreksata. Tijekom prvih tjedana istodobne primjene krvnu sliku treba nadzirati jednom tjedno. Praćenje treba biti pojačano čak i u slučaju blaže oštećene funkcije bubrega te u starijih bolesnika.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Zbog sinergističkog učinka povećan je rizik od nastanka ulkusa i krvarenja u gastrointestinalnom sustavu.

Ibuprofen

Podaci dobiveni ispitivanjima upućuju da ibuprofen, primijenjen istodobno s acetilsalicilatnom kiselinom, može inhibirati učinak manjih doza acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. Međutim ograničenost tih podataka i nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju impliciraju da se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o redovitoj primjeni ibuprofena te se ne smatra da postoje klinički značajni učinci tijekom povremene primjene ibuprofena (vidjeti dio 5.1).

Metamizol

Kod istodobne primjene, metamizol može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline (aspirina) na agregaciju trombocita. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju aspirin u malim dozama radi kardioprotektivnog učinka.

Ciklosporin, takrolimus

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i ciklosporina ili takrolimusa može povećati nefrotoksični učinak ciklosporina i takrolimusa. Stoga je, u slučaju istodobne primjene tih lijekova s acetilsalicilatnom kiselinom, potrebno nadzirati funkciju bubrega.

Valproat

Zabilježeni su slučajevi u kojima je acetilsalicilatna kiselina smanjila vezivanje valproata na serumski albumin, čime su povećane njegove slobodne koncentracije u plazmi u stanju homeostaze.

Fenitoin

Salicilati smanjuju vezivanje fenitoina na albumin u plazmi, što može dovesti do snižavanja razina ukupnog fenitoina u plazmi, ali i do porasta frakcije slobodnog fenitoina. Nevezana koncentracija nije značajno promijenjena, kao ni terapijski učinak.

Alkohol

Istodobna primjena alkohola i acetilsalicilatne kiseline povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Niske doze (do 150 mg/dan):

Klinička iskustva pokazuju da su doze do 150 mg/dan sigurne za ograničenu uporabu u trudnica za koje je potrebno praćenje liječnika specijalista.

Doze od 150-500 mg/dan:

Nema dovoljno kliničkog iskustva s primjenom doza iznad 150 mg/dnevno do 500 mg/dnevno. Stoga se dolje navedene preporuke za doze od 500 mg/dnevno i više odnose i na ovaj raspon doza.

Doze od 500 mg/dan i više:

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija potiču zabrinutost o povećanom riziku od pobačaja te srčanih malformacija i

gastroshize nakon uporabe inhibitora sinteze prostaglandina tijekom rane faze trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je bio povišen s manje od 1% na približno 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. Pokazalo se da primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja dovodi do povećanog predimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka i do embryo-fetalne smrtnosti. Također, povećana incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogeneze. Lijekovi koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu ne smiju se primjenjivati tijekom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ako to nije nužno potrebno. Ako acetilsalicilatnu kiselinu uzima žena koja pokušava zatrudnjati ili žena koja je u prvom ili drugom trimestru, treba primijeniti najnižu terapijsku dozu, a trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće.

Tijekom trećeg trimestra trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim zatvaranjem arterijskog voda i plućnom hipertenzijom),
- disfunkciji bubrega, što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidramnionom;

a majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti i pri primjeni vrlo niskih doza,
- inhibiciji kontrakcija uterusa, što može odgoditi ili produljiti porod.

Stoga je primjena acetilsalicilatne kiseline u dozama od 150 mg/dan i većim kontraindicirana tijekom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Manje količine salicilata i njihovih metabolita izlučuju se u majčino mlijeko. Budući dosad nisu zabilježeni štetni učinci na dijete, dojenje nije potrebno prekinuti tijekom kratkotrajne primjene preporučenih doza. Tijekom dugotrajne primjene i/ili primjene viših doza dojenje se mora prekinuti.

Plodnost

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu utjecati na plodnost žena svojim učinkom na ovulaciju. Ovaj je učinak reverzibilan nakon prekida liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka Acetilsalicilatne kiseline G.L. Pharma na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Na osnovi farmakodinamičkih svojstava i nuspojava acetilsalicilatne kiseline ne očekuje se utjecaj na sposobnost reagiranja i upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila:

Popis nuspojava acetilsalicilatne kiseline također se temelji na promatranju bolesnika s reumatskim poremećajima koji su liječeni visokim dozama tijekom dugog razdoblja.

Acetilsalicilatna kiselina može uzrokovati nelagodu u gornjem dijelu trbuha, gastroduodenalne ulkuse i erozivni gastritis, što može dovesti do ozbiljnih krvarenja u probavnom sustavu. Vjerojatnost ovih nuspojava povećava se s većim dozama, iako se mogu pojaviti i s nižim dozama. Uporaba acetilsalicilatne kiseline kroz duže vremensko razdoblje može rezultirati anemijom zbog nedostatka željeza što je posljedica krvarenja iz probavnog sustava.

Druge ozbiljne nuspojave:

Reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, uključujući šok. Stevens-Johnsonov sindrom. Lyell sindrom, eritema multiforme.

b. Tablični prikaz nuspojava:

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima. Unutar organskih sustava učestalost nuspojava prikazana je na slijedeći način:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100, < 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\ 000$
Nepoznato:	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Povećana sklonost krvarenju		Trombocitopenija, granulocitoza, aplastična anemija	Slučajevi krvarenja s produženim vremenom krvarenja poput epistakse i krvarenja desni. Simptomi mogu potrajati 4 do 8 dana nakon prekida uzimanja acetilsalicilatne kiseline što može povećati rizik od krvarenja tijekom kirurških zahvata. Postojeće (hematemeza, melena) ili okultno gastrointestinalno krvarenje, koje može dovesti do sideropenične anemije (češće pri većim dozama).
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti, angioedem, alergijski edem, anafilaktičke reakcije uključujući šok	
Poremećaji metabolizma i prehrane				Hiperuricemija, hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava			Intrakranijalno krvarenje	Glavobolja, vrtoglavica
Poremećaji uha i labirinta				Smanjeni sluh, tinitus

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Rinitis, dispneja	Bronhospazam, napadaji astme	
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija, mučnina, povraćanje, proljev		Teško gastrointestinalno krvarenje	Ulkus želuca ili dvanaesnika i perforacija
Poremećaji jetre i žuči			Reyev sindrom	Insuficijencija jetre, povećane vrijednosti jetrenih enzima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, purpure, nodozni eritem, poliformni eritem	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Smanjena funkcija bubrega, akutna bubrežna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Menoragija	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Unatoč značajnim razlikama između bolesnika, može se smatrati da doza od 300 mg acetilsalicilatne kiseline / kg tjelesne težine izaziva akutnu intoksikaciju, a da doze veće od 500 mg / kg tjelesne težine mogu biti letalne.

Simptomi umjerene intoksikacije

Tinitus, poremećaji sluha, glavobolja, vrtoglavica, smetenost i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje i bol u abdomenu).

Simptomi jake intoksikacije

Simptomi su povezani s izrazito narušenom acidobaznom ravnotežom. Prvo se javlja hiperventilacija, koja dovodi do respiracijske alkaloze. Respiracijska acidoza javlja se zbog supresije centra za disanje. Također se, zbog prisustva salicilata, javlja metabolička acidoza.

Mogu se javiti i sljedeći simptomi: vrućica, hipertermija i pojačano znojenje (što dovodi do dehidracije), osjećaj nemira, konvulzije, halucinacije i hipoglikemija. Depresija živčanog sustava može dovesti do kome, kardiovaskularnog kolapsa, plućnog edema i respiracijskog aresta.

Liječenje predoziranja

Kod uzimanja toksične doze potreban je prijem u bolnicu. U slučaju umjerene intoksikacije, treba pokušati izazvati povraćanje bolesnika.

Ako to ne uspije, treba pokušati s ispiranjem želuca tijekom prvog sata nakon uzimanja znatne količine lijeka. Nakon toga, bolesniku treba dati aktivni ugljen (adsorbent) i natrijev sulfat (laksativ). Aktivni ugljen može se dati u jednokratnoj dozi (50 g za odraslu osobu).

U slučaju ozbiljne kliničke slike može se razmotriti alkalizacija mokraće (NaHCO₃) i hemodijaliza.

- Nadoknada gubitka tekućine.
- Simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici: inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina)

ATK oznaka: B01AC06

Mehanizam djelovanja

Acetilsalicilatna kiselina inhibira aktivaciju trombocita: blokirajući ciklooksigenazu trombocita acetiliranjem, inhibira sintezu tromboksana A₂ (TXA₂), fiziološki aktivne supstance koju otpuštaju trombociti i koja bi imala ulogu u komplikacijama ateromatoznih lezija.

Inhibicija sinteze TXA₂ je ireverzibilna jer trombociti ne mogu (zbog nemogućnosti sinteze proteina) sintetizirati nove ciklooksigenaze koje je acetilirala acetilsalicilatna kiselina.

Farmakodinamički učinci

Ponovljene doze uključuju kumulativnu inhibiciju enzimске aktivnosti.

Zbog ireverzibilne prirode vezanja, učinak traje tijekom životnog vijeka trombocita (7–10 dana). Inhibirajući učinak se ne iscrpljuje tijekom dugotrajne terapije, a enzimsko djelovanje postupno se ponovno javlja nakon obnavljanja trombocita, 24 do 48 sati po prekidu liječenja. Acetilsalicilatna kiselina produljuje vrijeme krvarenja, ali mogu se vidjeti i razlike među pojedinim bolesnicima.

Podaci iz različitih ispitivanja upućuju na to da ibuprofen može inhibirati učinak manjih doza acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita tijekom njihove istodobne primjene.

U jednom ispitivanju, u kojem se jednostruka doza ibuprofena 400 mg uzimala 8 sati prije ili 30 minuta nakon acetilsalicilatne kiseline (81 mg) s trenutnim oslobađanjem, zabilježen je smanjeni učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita.

Međutim, ograničenost tih podataka i nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničko stanje, impliciraju da se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o redovnoj primjeni ibuprofena te se ne smatra da postoje klinički značajni učinci tijekom povremene primjene ibuprofena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, acetilsalicilatna kiselina se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog sustava.

Glavno mjesto apsorpcije su želudac i crijeva. Međutim, značajan dio doze već se hidrolizirao u salicilatnu kiselinu u stijenci crijeva tijekom procesa apsorpcije. Najviše razine acetilsalicilatne kiseline i salicilatne kiseline u plazmi postižu se oko 20 minuta, odnosno 1 sat nakon uzimanja Acetilsalicilatne kiseline G.L. Pharma 100 mg natašte.

Distribucija

Acetilsalicilatna kiselina, kao i njezin glavni metabolit – salicilatna kiselina, u velikoj se mjeri veže na proteine plazme, prvenstveno albumin, i brzo distribuira u sve dijelove tijela. Stupanj vezivanja salicilatne kiseline na proteine izrazito ovisi i o koncentraciji salicilatne kiseline i o koncentraciji albumina. Volumen raspodjele acetilsalicilatne kiseline je oko 0,17 l/kg tjelesne mase u odraslih.

Salicilatna kiselina sporo se širi u sinovijalnu tekućinu, prelazi preko krvno moždane ovojnice, kroz placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Acetilsalicilatna kiselina brzo se metabolizira u salicilatnu kiselinu ali tijekom prvih 20 minuta nakon progutane doze acetilsalicilatna kiselina čini najveći dio tog lijeka u plazmi. Salicilatna kiselina se zatim uglavnom pretvara u glicin i konjugate glukuronske kiseline te gentizinsku kiselinu u tragovima. Kinetika eliminacije salicilatne kiseline ovisi o dozi jer je metabolizam ograničen kapacitetom enzima jetre. Stoga poluvrijeme eliminacije varira i iznosi 2–3 sata nakon manjih doza, 12 sati nakon uobičajenih analgetskih doza, a 15–30 sati nakon velikih terapijskih doza ili intoksikacije.

Eliminacija

Salicilatna kiselina i njezini metaboliti prvenstveno se izlučuju preko bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil neškodljivosti acetilsalicilatne kiseline dobro je dokumentiran.

U ispitivanjima na životinjama, pokazalo se da salicilati utječu na funkcioniranje gastrointestinalnog trakta, bubrega, jetre i akustičkog i vestibularnog sustava. U ispitivanjima na štakorima, fetotoksičnost i teratogenost zabilježene su pri primjeni acetilsalicilatne kiseline u dozama toksičnim za majku.

Klinički značaj nije poznat jer su doze primijenjene u nekliničkim ispitivanjima značajno veće (najmanje 7 puta) od najveće preporučene doze u ciljnim kardiovaskularnim indikacijama.

Opsežno su ispitivani mutageni i karcinogeni učinci acetilsalicilatne kiseline. Cjelokupni rezultati ne pokazuju značajne simptome mutagenog ili karcinogenog djelovanja u ispitivanjima na miševima i štakorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krumpirov škrob

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/Aluminij).

Veličine pakiranja: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-937189662

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. prosinca 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj, 2020.