

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Aspirin rapid 500 mg obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 500 mg acetilsalicilatne kiseline.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna obložena tableta sadrži 3 mmol (72 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna obložena tableta promjera 12 mm s utisnutom oznakom „BA 500” na jednoj strani te Bayer križem na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blagih do umjerenih bolova uključujući glavobolju, zubobolju, grlobolju uslijed prehlade, menstrualne bolove, bolove u mišićima i zglobovima, bolove u leđima, blage artritične bolove.

Kod prehlade ili gripe za simptomatsko ublažavanje bolova i sniženje vrućice.

Aspirin rapid 500 mg obložene tablete je namijenjen liječenju odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina*

Pojedinačna doza od 1 –2 tablete (500–1000 mg acetilsalicilatne kiseline), koju se može ponovno uzeti nakon 4 do 8 sati.

Najveća dnevna doza je 8 tableta (4000 mg acetilsalicilatne kiseline).

*Pedijatrijska populacija*

Lijek se ne smije primijeniti u djece mlađe od 16 godina, osim ako nije posebno indicirano od strane liječnika.

*Stariji bolesnici (osobe od 65 godina i starije)*

Pojedinačna doza od 1 tablete (500 mg acetilsalicilatne kiseline), koja se može ponoviti nakon 4 do 8 sati. Najveća dnevna doza je 4 tablete (2000 mg acetilsalicilatne kiseline).

*Bolesnici sa zatajenjem jetre*

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Preporučeno je smanjenje doze ili produljenje intervala doziranja.

Acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s teškim zatajenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

### *Bolesnici sa zatajenjem bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom*

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom (vidjeti dio 4.4). Preporučeno je smanjenje doze ili produljenje intervala doziranja.

Acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega ili teškim nekontroliranim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3).

#### Trajanje primjene

Aspirin rapid 500 mg obložene tablete se ne smiju uzimati dulje od 3 dana (kod vrućice), odnosno 5 dana (kod boli) bez savjetovanja s liječnikom.

#### Način primjene

Kroz usta.

Tablete treba uzeti poslije jela s čašom vode.

### **4.3. Kontraindikacije**

Aspirin rapid 500 mg obložene tablete ne smije se primjenjivati u sljedećim slučajevima:

- kod preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu, druge salicilate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- u bolesnika koji u anamnezi imaju astmu izazvanu primjenom salicilata, odnosno tvari sa sličnim djelovanjem (posebice nesteroidni protuupalni lijekovi);
- kod aktivnog ulkusa ili krvarenja u probavnom sustavu;
- kod povećane sklonosti krvarenjima (hemoragijska dijateza);
- kod teškog zatajenja bubrega;
- kod teškog zatajenja jetre;
- kod teškog zatajenja srca;
- u bolesnika koji uzimaju metotreksat u dozi od 15 mg/tjedan ili više (vidjeti dio 4.5.);
- u zadnjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.);
- u djece mlađe od 16 godina.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Aspirin rapid 500 mg obložene tablete se u sljedećim slučajevima mora koristiti s posebnim oprezom (uz liječničku preporuku):

- kod preosjetljivosti na analgetike, protuupalne lijekove, antireumatike i kada postoje druge alergije (vidjeti dio 4.3);
- u bolesnika s ulkusom u probavnom sustavu u anamnezi (kronični ili ponavljani ulkus ili krvarenja u probavnom sustavu u anamnezi). Ukoliko se pojavi ulkus ili krvarenje u probavnom sustavu, potrebno je prekinuti liječenje. Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od pojave ulkusa, poput oralnih kortikosteroida, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.5)
- kod istodobnoga liječenja antikoagulantima (vidjeti dio 4.5);
- u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili oštećenom srčano-krvožilnom cirkulacijom (npr. bolest krvnih žila bubrega, kongestivno zatajenje srca, gubitak volumena krvi, veliki operativni zahvati, sepsa ili velika krvarenja), obzirom da acetilsalicilatna kiselina može dodatno povisiti rizik od oštećenja funkcije bubrega i akutnog zatajenja bubrega. Potreban je oprez u bolesnika s dehidracijom, budući da primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može uzrokovati pogoršanje bubrežne funkcije.
- kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije jetre (primjena je kontraindicirana kod teškog oštećenja funkcije jetre). U bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenje funkcije jetre, potrebno je redovito provoditi testove jetrene funkcije.

Aspirin rapid 500 mg obložene tablete nisu za redovitu primjenu, te nisu namijenjene za prevenciju kardiovaskularnih događaja.

U slučaju dugotrajne primjene analgetika u visokim dozama, napad glavobolje ne smije biti liječen višm dozama.

Acetilsalicilatna kiselina može izazvati bronhospazam i astmatske napadaje ili druge reakcije preosjetljivosti. Rizik je veći u bolesnika s postojećom astmom, peludnom hunjavicom, nosnim polipima ili kroničnom respiratornom bolesti. Isto vrijedi za bolesnike koji su skloni reakcijama preosjetljivosti na druge tvari (npr. kožne reakcije, svrbež, urtikarija).

Krvarenje u probavnom sustavu ili ulkus/perforacije, koje u pojedinačnim slučajevima može biti opasno po život, mogu se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, bez nužnih prethodnih znakova ili anamneze u bolesnika. Relativni rizik se povećava s povećanjem doze, u bolesnika koji u anamnezi imaju probavne ulkuse, posebice s komplikacijama krvarenja ili perforacije, u starijih osoba, osoba s niskom tjelesnom težinom, te u bolesnika koji primaju antikoagulate ili inhibitore agregacije trombocita (vidjeti dio 4.5). U slučaju krvarenja iz probavnog sustava ili ulkusa, liječenje se mora odmah prekinuti.

Zbog inhibitornog učinka na agregaciju trombocita koji traje do nekoliko dana nakon primjene, acetilsalicilatna kiselina može dovesti do povećane sklonosti krvarenjima za vrijeme kirurškoga zahvata i nakon njega (pa čak i kod manjih kirurških zahvata, npr. vađenja zuba).

Stariji bolesnici se općenito smatraju podložnijima na nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIDs), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu. Mogu se javiti krvarenje u probavnom sustavu i perforacija. Preporučena je pažnja u slučaju znakova i simptoma probavnih poremećaja.

Pri niskim dozama acetilsalicilatna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. U predisponiranih bolesnika to može izazvati napadaj gihta.

#### Pedijatrijska populacija

Lijekovi koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu ne smiju se primjenjivati u djece i adolescenata za simptomatsko analgetičko i antipiretičko liječenje tijekom virusnih infekcija bez savjetovanja s liječnikom. Kod određenih virusnih infekcija, posebno u onih uzrokovanih virusom influenze A, influenze B i vodenih kozica (varicele), postoji rizik od nastanka Reyeovog sindroma, vrlo rijetke, ali moguće životno ugrožavajuće bolesti koja zahtjeva hitnu medicinsku skrb. Rizik može biti uvećan pri istodobnoj primjeni acetilsalicilatne kiseline s drugim lijekovima; međutim, uzročna povezanost nije dokazana. Ukoliko se uz navedene bolesti javi perzistentno povraćanje, treba sumnjati na Reyeov sindrom.

U bolesnika koji imaju težak nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), acetilsalicilatna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Čimbenici koji mogu povisiti rizik od nastanka hemolize su npr. visoke doze, vrućica ili akutne infekcije.

Stalna dugotrajna upotreba kombinacije više analgetika može dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom zatajenja (analgetska nefropatija). Rizik je posebno velik kada se istodobno uzima nekoliko različitih analgetika.

Ovaj lijek sadrži 3 mmol (72 mg) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po obloženoj tableti, što odgovara 5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

- **Interakcije koje su kontraindicirane:**

#### Metotreksat u dozama od 15 mg/tjedno ili višim:

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (općenito, protuupalni lijekovi smanjuju bubrežni klirens metotreksata i salicilati istiskuju metotreksat iz veze s plazmatskim proteinima) (Vidjeti dio 4.3.).

- **Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uzimanju:**

#### Metotreksat u dozama manjim od 15 mg/tjedno:

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (općenito, protuupalni lijekovi smanjuju bubrežni klirens metotreksata i salicilati istiskuju metotreksat iz veze s plazmatskim proteinima). Krvna slika mora biti tjedno praćena tijekom prvih tjedana istodobne primjene. Pomno praćenje se zahtijeva u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (ćak i blagim), kao i u starijih bolesnika. (Vidjeti dio 4.3).

#### Antikoagulant, trombolitici/drugi inhibitori agregacije trombocita/hemostaze:

Povećan je rizik od krvarenja. Potrebno je kliniĉko praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.4).

#### Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi koji sadrže visoke doze salicilata

Zbog sinergistiĉkog ućinka povećava se rizik od nastanka ulkusa i krvarenja u probavnom sustavu.

#### Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) (npr. citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin)

Povećan rizik od krvarenja u gornjem dijelu probavnog sustava zbog mogućeg sinergistiĉkog ućinka.

#### Digoksin

Koncentracija digoksina u plazmi je povišena zbog smanjenog izlućivanja kroz bubrege. Može biti potrebno praćenje koncentracije digoksina u plazmi, i po potrebi prilagodba doze.

#### Antidijabetici (npr. inzulin, sulfonilureja)

Visoke doze acetilsalicilatne kiseline povećavaju hipoglikemijski ućinak antidijabetika zbog hipoglikemijskoga djelovanja acetilsalicilatne kiseline i istiskivanja sulfonilureje iz veze s plazmatskim proteinima. Preporuča se nadzor razine glukoze u krvi.

#### Diuretici i inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom

Glomerularna filtracija je smanjena zbog inhibicije vazodilatatornih prostaglandina. Akutno zatajenje funkcije bubrega se može javiti u dehidriranih bolesnika uslijed smanjene glomerularne filtracije zbog smanjenog stvaranja prostaglandina u bubrezima. Nadalje, smanjen je antihipertenzivni ućinak. Treba osigurati da je bolesnik hidriran i da je bubrežna funkcija pod nadzorom na poćetku lijećenja.

#### Sistemske glukokortikoidi, osim hidrokortizona, koji se primjenjuju u nadomjesnom lijećenju kod Addisonove bolesti

Kortikosteroidi povećavaju izlućivanje salicilata i zato se razina salicilata u krvi tijekom lijećenja kortikosteroidima snižava; nakon prekida lijećenja kortikosteroidima postoji rizik od predoziranja salicilatima.

#### Valproatna kiselina

Zbog istiskivanja iz veze s plazmatskim proteinima povećava se toksičnost valproatne kiseline.

#### Alkohol

Zbog aditivnih ućinaka acetilsalicilatne kiseline i alkohola povećava se oštećenje sluznice probavnoga sustava i produljuje vrijeme krvarenja. Istodobna primjena mora se izbjećavati.

#### Urikozurici (npr. benzbromaron i probenecid)

Smanjenje urikozuriĉkog ućinka zbog kompeticije za eliminaciju mokraćne kiseline putem bubrežnih tubula.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja potiču zabrinutost o povećanom riziku od pobačaja i malformacija 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.

Dostupni podaci ne podržavaju bilo kakvu povezanost između uzimanja acetilsalicilatne kiseline i povećanog rizika od pobačaja. Postojeći epidemiološki podaci za acetilsalicilatnu kiselinu vezano za malformacije nisu dosljedni, ali povećan rizik od nastanka gastroshize se ne može isključiti. U prospektivnom ispitivanju u kojem je acetilsalicilatna kiselina davana 14800 parova majki i djece u ranoj fazi trudnoće (od prvog do četvrtog mjeseca) nije utvrđena povezanost acetilsalicilatne kiseline s povećanom stopom nastanka malformacija.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, acetilsalicilatna kiselina može uzrokovati oligohidramniju, koja se javlja kao posljedica poremećaja fetalne bubrežne funkcije. To se može javiti ubrzo nakon početka primjene lijeka te se u pravilu normalizira nakon prekida terapije. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja ductus arteriosus nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povlači nakon prekida terapije. Stoga se lijekovi koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu ne bi se smjeli uzimati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako je to prijeko potrebno. Ukoliko žene koje nastoje zatrudnjeti uzimaju lijekove koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu ili ih uzimaju tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, primijenjena doza bi trebala biti najmanja moguća, a trajanje liječenja što je moguće kraće.

Nakon izloženosti acetilsalicilatnoj kiselini kroz nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnije i suženja ductus arteriosus. Potrebno je prekinuti primjenu acetilsalicilatne kiseline ako se otkrije oligohidramnija i suženje ductus arteriosus.

### **Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu fetus izložiti sljedećem:**

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremeno suženje/zatvaranje ductusa arteriosusa i plućna hipertenzija),
- oštećenju bubrežne funkcije (vidjeti gore).

### **Svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i dijete na završetku trudnoće sljedećem:**

- produljenom trajanju krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama,
- inhibiciji kontrakcije maternice što može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

**Posljedično, acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).**

### Dojenje

Male količine salicilata i njegovih metabolita prelaze u majčino mlijeko.

U novorođenčadi čije su majke povremeno uzimale acetilsalicilatnu kiselinu do sada nisu primijećene nuspojave, stoga dojenje obično ne treba prekidati.

Međutim, majke koje acetilsalicilatnu kiselinu uzimaju redovito ili u visokim dozama moraju rano prestati dojiti.

### Plodnost

Na temelju ograničenih dostupnih podataka, ispitivanja na ljudima nisu pokazala dosljedan učinak acetilsalicilatne kiseline na smanjenje plodnosti te ne postoje dostatni dokazi iz ispitivanja na životinjama.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije zamijećen utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, mora se uzeti u obzir da se može pojaviti omaglica u slučaju predoziranja.

#### 4.8. Nuspojave

Navedene nuspojave temelje se na spontanim izvještajima nakon stavljanja u promet za sve oblike lijeka Aspirin, uključujući kratkotrajno i dugoročno liječenje. Stoga kategorizacija prema učestalosti općenito nije prikladna / smisljena te se smatra „nepoznatom“. Učestalosti dodijeljene nekim nuspojavama prikazanim u donjoj tablici su približne procjene na temelju zbirnih podataka 3 meta-analize kliničkih ispitivanja kontroliranih placebom koja su ukupno uključivala 8135 ispitanika liječenih lijekom Aspirin, uglavnom pojedinačnom dozom acetilsalicilatne kiseline za liječenje boli i snižavanje vrućice.

##### Kategorije učestalosti nuspojava:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

| Organski sustavi                         | Nuspojave  |
|--|--|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> | <p>Nepoznato:</p> <p>Anemija zbog nedostatka željeza uzrokovana krvarenjem s odgovarajućim laboratorijskim nalazima i kliničkim znakovima i simptomima<sup>1</sup></p> <p>Hemoliza i hemolitička anemija u bolesnika s teškim oblicima nedostatka enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)</p> |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>    | <p>Rijetko:</p> <p>Preosjetljivost<br/>Preosjetljivost na lijek<br/>Alergijski edem i angioedem<br/>Anafilaktičke reakcije</p> <p>Nepoznato:</p> <p>Anafilaktički šok<sup>2</sup> s odgovarajućim laboratorijskim nalazima i kliničkim manifestacijama</p>   |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>       | <p>Rijetko:</p> <p>Moždano i intrakranijalno krvarenje</p>   |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>        | <p>Često:</p> <p>Tinitus</p>   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Srčani poremećaji</b>   | Nepoznato:<br>Srčano-dišni distress   |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>  | Nepoznato:<br>Krvarenje<br>Krvarenje u slučaju operativnog zahvata<br>Hematom   |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>   | Rijetko:<br>Sindrom astme<br>Rinitis<br>Kongestija nosa<br><br>Nepoznato:<br>Epistaksa  |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>  | Često:<br>Dispepsija<br>Bol u probavnom sustavu<br>Bol u abdomenu<br><br>Rijetko:<br>Upala u probavnom sustavu<br>Ulkus u probavnom sustavu<br>Krvarenje u probavnom sustavu<br><br>Vrlo rijetko:<br>Perforacija ulkusa u probavnom sustavu s odgovarajućim laboratorijskim nalazima i kliničkim znakovima i simptomima<br><br>Nepoznato:<br>Sužavanje crijeva (posebno kod dugotrajnog liječenja)<br>Krvarenje gingive |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>   | Vrlo rijetko:<br>Prolazni poremećaji jetre<br>Povišenje transaminaza  |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>   | Rijetko:<br>Osip<br>Urtikarija<br>Pruritus  |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>  | Nepoznato:<br>Urogenitalno krvarenje<br>Oštećenje funkcije bubrega <sup>3</sup><br>Akutno zatajenje bubrega <sup>3</sup>  |
| <sup>1</sup> U sklopu krvarenja<br><sup>2</sup> U sklopu teških alergijskih reakcija<br><sup>3</sup> U bolesnika s postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili oštećenjem srčanožilne cirkulacije |   |

#### **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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**



Toksičnost salicilatima (>100 mg/kg/dan kroz 2 dana može uzrokovati toksičnost) može nastati uslijed kronične, terapijski stečene intoksikacije i uslijed akutne intoksikacije (predoziranje) koja je potencijalno po život opasna, a koje variraju od slučajne ingestije u djece do namjerne intoksikacije.

### Simptomi i liječenje

**Kronična intoksikacija** salicilatima može biti neprimjetna jer su simptomi nespecifični. Blaga kronična intoksikacija salicilatima ili salicilizam obično se događa samo nakon ponovljenog uzimanja visokih doza. Simptomi uključuju omaglicu, vrtoglavicu, tinitus, gluhoću, znojenje, mučninu i povraćanje, glavobolju i konfuziju te se mogu kontrolirati smanjenjem doze. Tinitus se može pojaviti kod koncentracije salicilata u plazmi od 150 do 300 mikrograma/ml. Ozbiljnije nuspojave se javljaju pri koncentracijama višim od 300 mikrograma/ml.

Glavni znak **akutne intoksikacije** je težak poremećaj acidobazne ravnoteže koji može varirati ovisno o dobi bolesnika i stupnju intoksikacije. Najčešći oblik u djece je metabolička acidoza. Težina trovanja se ne može procijeniti samo na temelju koncentracije u plazmi. Apsorpcija acetilsalicilatne kiseline može biti odođena zbog smanjenog pražnjenja želuca, stvaranja konkremenata u želucu ili kao rezultat ingestije želučanootpornog lijeka. Mjere koje se primjenjuju kod intoksikacije acetilsalicilatnom kiselinom određene su opsegom, stupnjem i kliničkim simptomima intoksikacije kao i standardnim mjerama koje se koriste pri trovanju. Glavne mjere trebale bi uključivati ubrzano izlučivanje lijeka kao i obnavljanje elektrolita i acidobaznog metabolizma.

Uslijed kompleksnih patofizioloških učinaka intoksikacije salicilatima simptomi i laboratorijski nalazi mogu uključivati:

| <i><b>Znakovi i simptomi</b></i>  | <i><b>Laboratorijski nalazi</b></i>   | <i><b>Mjere liječenja</b></i>  |
|---|---|--|
| <b>Blaga do umjerena intoksikacija</b>  |   | ispiranje želuca, ponovljena primjena aktivnog ugljena, izazvana alkalna diureza                                   |
| tahipneja, hiperventilacija, respiratorna alkalozna dijaforeza                                    | alkalemija, alkalurija  | održavanje tekućine i elektrolita  |
| mučnina, povraćanje   |   |  |
| <b>Umjerena do teška intoksikacija</b>  |   | ispiranje želuca, ponovljena primjena aktivnog ugljena, izazvana alkalna diureza, hemodijaliza u težim slučajevima |
| respiratorna alkalozna s kompenzacijskom metaboličkom acidozom                                    | acidemija, acidurija  | održavanje tekućine i elektrolita  |
| hiperpireksija  |   | održavanje tekućine i elektrolita  |
| dišni sustav: od hiperventilacije, nekardiogenog plućnog edema do respiratornog aresta, asfiksije |   |  |
| kardiovaskularni sustav: od disritmije, hipotenzije do kardiovaskularnog aresta                   | npr. sniženi krvni tlak, promjene u EKG-u   |  |
| gubitak tekućine i elektrolita: dehidracija, oligurija do zatajenja bubrega                       | npr. hipokalemija, hipernatrijemija, hiponatrijemija, promijenjena funkcija bubrega | održavanje tekućine i elektrolita  |



|  |  |  |
|--|--|--|
| oštećen metabolizam glukoze, ketoza  | hiperglikemija, hipoglikemija (posebice u djece), povećane razine ketona |  |
| tinitus, gluhoća   |  |  |
| probavni sustav: krvarenje u probavnom sustavu   |  |  |
| hematološki: variraju od inhibicije trombocita do koagulopatije  | npr. produljenje PT-a, hipoprotrombinemija                               |  |
| neurološki: toksična encefalopatija i depresija središnjeg živčanog sustava sa simptomima koji variraju od letargije, konfuzije do kome i konvulzija |  |  |

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Analgetici, salicilatna kiselina i derivati  
ATK oznaka: N02BA01

#### Mehanizam djelovanja

Acetilsalicilatna kiselina pripada skupini kiselih nesteroidnih protuupalnih lijekova s analgetičkim, antipiretičkim i protuupalnim svojstvima. Njezino djelovanje posljedica je ireverzibilne inhibicije ciklooksigenaze, enzima koji sudjeluje u nastanku prostaglandina.

Acetilsalicilatna kiselina također inhibira agregaciju trombocita tako što sprječava sintezu tromboksana A<sub>2</sub> u trombocitima. Stoga se koristi u liječenju različitih vaskularnih bolesti u dozama od 75 do 300 mg dnevno.

#### Klinička djelotvornost

Klinička ispitivanja acetilsalicilatne kiseline u pojedinačnim peroralnim dozama od 0,3 do 1 g pokazala su djelotvornost kod ublažavanja bolova kao što su tenzijska glavobolja, migrena, zubobolja, primarna dismenoreja, grlobolja, bolovi u mišićima i zglobovima, i za snižavanje povišene tjelesne temperature u blago febrilnim stanjima kod prehlade ili gripe. U višim dozama se primjenjuje kod akutnih i kroničnih upalnih bolesti kao što su reumatoidni artritis, osteoartritis, i spondilitis.

Zahvaljujući farmakokinetičkim svojstvima ove formulacije lijeka (vidjeti dio 5.2) pokazao se klinički brži početak djelovanja u odnosu na standardnu Aspirin 500 mg tabletu s trenutnim oslobađanjem. U komparativnom kliničkom ispitivanju (n=514) uspoređen je učinak mikroniziranog Aspirina (2x500 mg), standardnog Aspirina s trenutnim oslobađanjem (2x500 mg) i placebo u bolesnika s postoperativnom zuboboljom. U tom ispitivanju za mikronizirani Aspirin u odnosu na standardnu tabletu Aspirina s trenutnim oslobađanjem zabilježeno je značajno kraće vrijeme do prvog zamjetnog ublažavanja boli (16,3 min, [95% CI: 12,2-19,2] prema 20,0 min [95%CI: 15,7 -23,4], p=0.004) i vrijeme do zamjetnog ublažavanja boli (49 min [95%CI: 40,2-57,7] prema 99,2 min [95%CI: 77,0-148,3], p=0,038), dok se opća djelotvornost (trajanje i intenzitet učinka) nije razlikovala.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

Ova formulacija osigurava brz početak analgetičkog djelovanja zbog skraćenog vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi u odnosu na standardnu tabletu s trenutnim oslobađanjem. Formulacija sadrži mikronizirane čestice acetilsalicilatne kiseline i efervescentnu pomoćnu tvar, te se zbog brzog raspadanja tablete i otapanja djelatne tvari postiže brza apsorpcija.

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene acetilsalicilatna kiselina iz probavnoga sustava apsorbira se brzo i u potpunosti. Acetilsalicilatna kiselina se za vrijeme apsorpcije i poslije nje pretvara u svoj glavni aktivni metabolit, salicilatnu kiselinu. Koncentracija acetilsalicilatne kiseline u plazmi najviša je nakon 18 do 30 minuta, a salicilatne kiseline nakon 0,72 do 2 sata, ovisno o formulaciji.

Za Aspirin rapid 500 mg obložene tablete srednja vršna koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub>) acetilsalicilatne kiseline iznosi 13,9 µg/ml, a srednje vrijeme do potizanja vršne koncentraciju u plazmi (T<sub>max</sub>) iznosi 18 minuta. Prosječna ukupna izloženost acetilsalicilatne kiseline (površina ispod krivulje [AUC]) iznosi 6,9 µg x h/ml. Za salicilatnu kiselinu C<sub>max</sub> je 31,8 µg/ml, T<sub>max</sub> je 45 minuta, a AUC 179 µg x h/ml. Prve koncentracije u plazmi (0,56 µg/ml ± 0,447 µg/ml (srednja vrijednost, SD)) mogu se izmjeriti već unutar 5 minuta nakon primjene.

### Distribucija

Acetilsalicilatna kiselina i salicilatna kiselina opsežno se vežu za proteine plazme i brzo se raspodjeljuju po cijelome tijelu. Salicilatna kiselina prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

### Biotransformacija

Salicilatna se kiselina eliminira pretežno metabolizmom u jetri. Glavni su metaboliti salicilurična kiselina, salicilfenilglukuronid, salicilacilglukuronid, gentizinska kiselina i gentizurična kiselina.

### Eliminacija

Brzina eliminacije salicilatne kiseline ovisna je o dozi; naime, metabolizam je ograničen kapacitetom jetrenih enzima. Stoga je poluvrijeme eliminacije nakon primjene niskih doza od dva do tri sata, a nakon primjene visokih doza oko 15 sati. Salicilatna kiselina i njezini metaboliti izlučuju se uglavnom kroz bubrege.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Dokumentacija o nekliničkim podacima o sigurnosti acetilsalicilatne kiseline vrlo je opsežna.

U ispitivanjima na životinjama salicilati su u visokim dozama uzrokovali oštećenja bubrega, ali ne i drugih organa. Acetilsalicilatna kiselina je opsežno ispitivana *in vitro* i *in vivo* na mutagenost; nije nađen relevantni dokaz o mutagenom potencijalu. Isto se odnosi i na ispitivanja karcinogenosti.

Salicilati su pokazali teratogeni učinak u ispitivanjima na određenom broju životinjskih vrsta. Opisani su poremećaji implantacije, embriotoksični i fetotoksični učinci te oštećena sposobnost učenja u potomstva nakon prenatalnog izlaganja acetilsalicilatnoj kiselini.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev karbonat, bezvodni

#### Ovojnica tablete:

karnauba vosak  
hipromeloza  
cinkov stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Strip pakiranje (papir/PE/Al/kopolimer) koje sadrži 8 ili 20 tableta, u kartonskom pakiranju. Za otvaranje stripa otrgnite od ruba na bilo kojoj poziciji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-831178856

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

22. studenoga 2016./02. kolovoz 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. studenoga 2023.