

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Arteropirin[®], 100 mg, tablete

INN: acetilsalicilna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg acetilsalicilne kiseline.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat. Jedna tableta sadrži 60 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bela do skoro bela, okrugla, bikonveksna tableta-

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 100 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 100 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 kontrolisati u redovnim intervalima.

Pedijatrijska populacija

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

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Tabletu treba progutati celu sa dovoljnom količinom tečnosti (1/2 čaše vode).

Trajanje terapije

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge salicilate ili nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- u anamnezi prisutna astma prouzrokovana primenom salicilata ili supstanci koje imaju sličan mehanizam dejstva, posebno NSAIL;
- akutni gastrointestinalni ulkusi;
- u anamnezi prisutna gastrointestinalna krvarenja ili perforacije (oboljenja želuca ili creva) izazvana prethodnom terapijom NSAIL;
- Aktivni ili u anamnezi prisutni gastrični i duodenalni ulkusi/hemoragije sa najmanje dve odvojene epizode potvrđenih ulceracija ili krvarenja, ili drugi tipovi krvarenja kao što su cerebrovaskularne hemoragije;
- Hemoragijske dijateze; poremećaji koagulacije kao što su hemofilija i trombocitopenija;
- Teška insuficijencija jetre;
- Teška renalna insuficijencija;
- Teška srčana insuficijencija;
- Primena doza većih od 150 mg/dan tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.6);
- Istovremena primena metotreksata u dozama većim od 15 mg/nedeljno (videti odeljak 4.5).
- Deca i adolescenti mlađi od 16 godina, osim ukoliko je specifično indikovana terapija (npr. kod Kawasakijske bolesti) (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek je namenjen za primenu kod odraslih i adolescenata starijih od 16 godina. Primena ovog leka se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina, osim ukoliko očekivane koristi nadmašuju rizike. Acetilsalicilna kiselina može da doprinese nastanku *Rey-evog* sindroma kod neke dece.

Postoji povećan rizik od krvarenja ili produženog krvarenja, posebno u toku ili nakon hirurških intervencija (čak i manjih zahvata kao npr. vađenje zuba). Ovaj lek treba koristiti sa oprezom pre

hirurških intervencija, uključujući vađenje zuba. Može biti neophodan privremeni prekid terapije ovim lekom.

Acetilsalicilnu kiselinu treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom i u slučajevima gde su u anamnezi postojali gastrični ili duodenalni ulkusi ili hemoragijske epizode ili kod pacijenata koji su na terapiji antikoagulansima.

Pacijenti treba da prijave svom lekaru sve neuobičajene simptome krvarenja. U slučaju pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija, lečenje ovim lekom treba prekinuti.

Acetilsalicilnu kiselinu treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (u slučaju teške insuficijencije, primena je kontraindikovana) ili kod dehidriranih pacijenata s obzirom da primena NSAIL može da ugrozi funkciju bubrega. Kod pacijenata sa blagom ili umerenom hepatičkom insuficijencijom, treba redovno sprovoditi testove funkcije jetre.

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

Stariji pacijenti su posebno podložni neželjenim efektima lekova iz grupe NSAIL i acetilsalicilne kiseline, naročito gastrointestinalnom krvarenju i perforacijama koje mogu imati smrtni ishod (videti odeljak 4.2). U slučaju dugotrajne terapije, ove pacijente treba kontrolisati u redovnim intervalima.

Istovremena primena acetilsalicilne kiseline i drugih lekova koji utiču na hemostazu (npr. antikoagulansi kao što su varfarin, trombolitici i drugi inhibitori agregacije trombocita, antiinflamatorni lekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina) se ne preporučuje jer se može povećati rizik od hemoragije, osim ukoliko je strogo indikovana (videti odeljak 4.5). Ukoliko nije moguće izbeći istovremenu primenu ovih lekova, preporučuje se pažljivo praćenje znakova krvarenja.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno koriste lekove koji povećavaju rizik od ulceracija, kao što su oralni kortikosteroidi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i deferasiroks (videti odeljak 4.5).

Acetilsalicilna kiselina primenjena u malim dozama smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Usled toga, kod osetljivih pacijenata se mogu javiti napadi gihta (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Velike doze acetilsalicilne kiseline mogu da povećaju rizik od hipoglikemijskog efekta pri istovremenoj primeni sa sulfonilureom i insulinima (videti odeljak 4.5).

Acetilsalicilnu kiselinu treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovane kombinacije

Metotreksat (u dozama većim od 15 mg/nedeljno)

Istovremena primena metotreksata i acetilsalicilne kiseline povećava hematološku toksičnost metotreksata usled smanjenja izlučivanja metotreksata putem bubrega izazvanog acetilsalicilnom kiselinom. Stoga, istovremena primena metotreksata (u dozama većim od 15 mg/nedeljno) i acetilsalicilne kiseline je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Urikozurici, npr. probenecid, sulfinpirazon

Salicilati poništavaju efekte probenecida i sulfinpirazona. Ovu kombinaciju treba izbegavati.

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza pri upotrebi

Antikoagulansi npr. kumarin, heparin, varfarin, alteplaza

Acetilsalicilna kiselina može da poveća efekat trombolitičkih sredstava. Može doći do povećanja rizika od krvarenja usled poremećene funkcije trombocita, oštećenja sluzokože duodenuma i istiskivanja oralnih antikoagulanasa sa njihovih mesta vezivanja za proteine plazme. Potrebno je pažljivo praćenje znakova krvarenja kod pacijenata koji istovremeno koriste acetilsalicilnu kiselinu i druga antitrombotična sredstva (videti odeljak 4.4).

Posebno, lečenje acetilsalicilnom kiselinom ne treba započinjati tokom prvih 24 sata nakon terapije alteplazom kod pacijenata sa akutnim moždanim udarom. Stoga se ne preporučuje istovremena upotreba.

Inhibitori agregacije trombocita (npr. klopidogrel, tiklopidin, cilostazol i dipiridamol) i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI, kao što su sertralin ili paroksetin)

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

Antidijabetici, npr. derivati sulfoniluree i insulin

Salicilati mogu da povećaju hipoglikemijski efekat antidijabetika. Iz tog razloga može biti potrebno prilagođavanje primenom manjih doza antidijabetika. Preporučuje se intenzivnije praćenje koncentracije glukoze u krvi.

Digoksin i litijum

Acetilsalicilna kiselina uzrokuje otežano izlučivanje digoksina i litijuma putem bubrega, što dovodi do povećanja njihovih koncentracija u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracija digoksina i litijuma u plazmi na početku i kraju terapije acetilsalicilnom kiselinom. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Diuretici i antihipertenzivi

NSAIL mogu da smanje antihipertenzivni efekat diuretika i drugih antihipertenziva. Potrebno je adekvatno praćenje krvnog pritiska.

Istovremena primena velikih doza acetilsalicilne kiseline sa ACE inhibitorima, antagonistima receptora angiotenzina II i blokatorima kalcijumovih kanala povećava rizik od pojave akutne renalne insuficijencije. Usled toga, pri kombinovanoj primeni treba koristiti doze acetilsalicilne kiseline manje od 100 mg.

Diuretici Henleove petlje: postoji rizik od akutne renalne insuficijencije usled smanjene glomerularne filtracije putem smanjene sinteze prostaglandina u bubrezima. Preporučuje se hidratacija pacijenta i praćenje renalne funkcije na početku terapije.

Pacijente koji se istovremeno leče verapamilom i acetilsalicilnom kiselinom potrebno je pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci krvarenja.

Inhibitori karboanhidraze (acetazolamid)

Istovremena primena može da dovede do teške acidoze i povećane toksičnosti na centralni nervni sistem.

Sistemske kortikosteroidi

Pri istovremenoj primeni acetilsalicilne kiseline i kortikosteroida može doći do povećanja rizika od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja (videti odeljak 4.4).

Metotreksat (u dozama manjim od 15 mg/nedeljno)

Istovremena primena metotreksata i acetilsalicilne kiseline može da poveća hematološku toksičnost metotreksata usled smanjenja izlučivanja metotreksata ptem bubrega izazvanog acetilsalicilnom kiselinom. Krvnu sliku treba pratiti na nedeljnom nivou u toku prvih nekoliko sedmica istovremene primene. Potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa postojećim, čak i blagim oštećenjem funkcije bubrega, kao i starije pacijente.

NSAIL

Postoji povećan rizik od ulceracija i gastrointestinalnih krvarenja usled sinergističkog dejstva.

Ibuprofen

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može da inhibira efekat malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj primeni. Međutim, zbog ograničenosti ovih podataka i nepouzdanosti ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju, nije moguće izvesti jasne zaključke u pogledu redovne primene ibuprofena. Kod povremene primene ibuprofena se ne očekuju klinički značajni efekti (videti odeljak 5.1).

Metamizol

Kod istovremene primene, metamizol može da smanji uticaj acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Zbog toga ovu kombinaciju treba koristiti s oprezom kod pacijenata koji uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline u svrhu kardioprotekcije.

Ciklosporin, takrolimus

Istovremena primena NSAIL i ciklosporina ili takrolimusa može da poveća nefrotoksični efekat ciklosporina i takrolimusa. Potrebno je praćenje funkcije bubrega pri istovremenoj primeni ovih lekova i acetilsalicilne kiseline.

Valproat

Prijavljeno je da acetilsalicilna kiselina smanjuje vezivanje valproata za serumske proteine i tako povećava koncentraciju slobodnog oblika u plazmi u stanju ravnoteže.

Fenitoin

Salicilati smanjuju vezivanje fenitoina za albumin u plazmi, što dovodi do smanjenja ukupne koncentracije fenitoina u plazmi ali povećane koncentracije slobodne frakcije fenitoina. Koncentracija slobodnog fenitoina, a time i terapijski efekat, nisu značajno promenjeni.

Alkohol

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Male doze (do 150 mg dnevno)

Klinička iskustva ukazuju da su doze do 150 mg dnevno bezbedne za ograničenu upotrebu u trudnoći, koja zahteva poseban nadzor.

Doze od 150 do 500 mg dnevno

Ne postoji dovoljno kliničkog iskustva u vezi primene doza od 150 mg do 500 mg dnevno. Usled toga, preporuke navedene u nastavku koje se odnose na doze od 500 mg dnevno i veće, važe i za ovaj raspon doziranja.

Doze od 500 mg dnevno i veće

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno uticati na tok trudnoće i/ili embrio-fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je povećan sa manje od 1 % na približno 1,5 %. Izgleda da se rizik povećava sa povećanjem doze i trajanjem terapije. Kod životinja se pokazalo da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanih gubitaka pre i nakon implantacije i do embriofetalne smrti.

Pored toga, prijavljena je i povećana incidenca raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije, na životinjama koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tokom organogeneze. Ukoliko nije apsolutno neophodno, acetilsalicilna kiselina se ne sme koristiti tokom prvog i drugog trimestra trudnoće. Ukoliko acetilsalicilnu kiselinu treba da koriste žene koje planiraju trudnoću ili trudnice u prvom i drugom trimestru trudnoće, doza treba da bude što je moguće manja a dužina trajanja terapije što je moguće kraća.

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

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom);
- oštećenju funkcije bubrega, koja može napredovati do bubrežne insuficijencije sa oligohidroamniozom;

Pri kraju trudnoće, majka i dete mogu biti izloženi:

- produženom vremenu krvarenja usled inhibicije agregacije trombocita koja se može javiti čak i pri veoma malim dozama acetilsalicilne kiseline;
- inhibiciji kontrakcija uterusa što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Zbog toga, primena acetilsalicilne kiseline u dozama od 150 mg dnevno i većim je kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Male količine salicilata i njihovih metabolita prelaze u majčino mleko.

S obzirom na to da do sada nisu uočena neželjena dejstva na odojčce, dojenje nije potrebno prekinuti ako se preporučene doze koriste u kratkom vremenskom periodu. U slučaju upotrebe tokom dužeg vremenskog perioda i/ili primene velikih doza, dojenje treba prekinuti.

Plodnost

Postoje određeni dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu izazvati poremećaj plodnosti kod žena, delovanjem na ovulaciju. Ovo je reverzibilni efekat, koji prestaje nakon prestanka terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja acetilsalicilne kiseline na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja 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

a. Sažetak bezbednosnog profila:

Spisak neželjenih dejstava acetilsalicilne kiseline takođe obuhvata uočene reakcije kod pacijenata sa reumatskim tegobama koji su lečeni velikim dozama tokom dužeg perioda.

Acetilsalicilna kiselina može da izazove nelagodnost u gornjem delu abdomena, gastroduodenalne ulkuse i erozivni gastritis, koji može dovesti do ozbiljnog gastrointestinalnog krvarenja. Verovatnoća pojave ovih neželjenih dejstava se povećava kod primene većih doza, iako se ona mogu javiti i pri manjim dozama. Primena acetilsalicilne kiseline tokom dužeg perioda može da dovede do anemije izazvane nedostatkom gvožđa, kao posledice gastrointestinalnog krvarenja.

Ostala ozbiljna neželjena dejstva:

Reakcije preosetljivosti ili anafilaktičke reakcije uključujući šok. *Stevens-Johnson-ov* sindrom, *Lyell-ov* sindrom, multififormni eritem.

b. Tabelarni prikaz neželjenih dejstava:

Neželjena dejstva su tabelarno prikazana prema klasama sistema organa i sledećoj skali učestalosti: 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 nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	povećana sklonost krvarenju		trombocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija	Slučajevi krvarenja sa produženim vremenom krvarenja, kao što su epistaksa, krvarenje desni. Simptomi mogu da traju 4-8 dana nakon prekida upotrebe acetilsalicilne kiseline. Usled toga, može doći do povećanog rizika od krvarenja prilikom hirurških intervencija. Prisustvo hematemeze, melene ili okultnog gastrointestinalnog krvarenja,

				koje može dovesti do anemije usled nedostatka gvožđa (češće pri primeni većih doza)
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti, angioedem, alergijski edem, anafilaktičke reakcije uključujući šok	
Poremećaji metabolizma i ishrane				hiperurikemija, hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema			intrakranijalna hemoragija	glavobolja, vrtoglavica
Poremećaji uha i labirinta				oštećenje čula sluha, tinitus
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		rinitis, dispneja	bronhospazam, napadi astme	
Gastrointestinalni poremećaji	dispepsija, mučnina, povraćanje, dijareja		teška gastrointestinalna hemoragija	gastroični ili duodenalni ulkusi i perforacije
Hepatobilijarni poremećaji			<i>Rey-ev</i> sindrom	hepatička insuficijencija, povećane vrednosti enzima jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		urtikarija	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, <i>Lyell-ov</i> sindrom, purpura, eritem nodosum, multiformni eritem	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				oštećena funkcija bubrega, akutna renalna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			menoragija	

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 mogu postojati interindividualne razlike, može se pretpostaviti da primena 300 mg acetilsalicilne kiseline po kg telesne mase izaziva akutno trovanje i da primena doza od 500 mg/kg telesne mase može imati smrtni ishod.

Simptomi umerenog trovanja

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

Simptomi teškog trovanja

Simptomi se odnose na težak poremećaj acidobazne ravnoteže. Na početku se javlja hiperventilacija koja dovodi do respiratorne alkaloze. Respiratorna acidoza se javlja kao posledica supresije respiratornog centra. Pored toga, javlja se metabolička acidoza kao posledica prisustva salicilata.

Osim toga, mogu se javiti sledeći simptomi: groznica (povišena telesna temperatura), hipertermija i perspiracija koji dovode do dehidracije, osećaj uznemirenosti, konvulzije, halucinacije i hipoglikemija. Oštećenje nervnog sistema može dovesti do kome, kardiovaskularnog kolapsa, pulmonarnog edema ili zastoja u disanju.

Terapija predoziranja

U slučaju uzimanja toksične doze potrebno je bolničko zbrinjavanje. U slučaju umerenog trovanja treba pokušati da se izazove povraćanje kod pacijenta.

Ukoliko ovo ne uspe, treba pristupiti lavaži želuca u toku prvog sata od uzimanja toksične doze. Nakon toga treba primeniti aktivni uglj (adsorbens) i natrijum-sulfat (laksans).

Aktivni uglj se može dati u jednokratnoj dozi (50 g za odrasle).

U slučaju ozbiljne kliničke slike treba razmotriti alkalizaciju urina (NaHCO_3) i hemodijalizu.

- Nadoknada gubitka tečnosti.

- Simptomatska terapija.

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 komplikacijama ateromatoznih lezija.

Inhibicija sinteze tromboksana A₂ je ireverzibilna tako da trombociti ne mogu da vrše ponovnu sintezu nove ciklooksigenaze (usled nedostatka sposobnosti sinteze proteina), koja je acetilovana pomoću acetilsalicilne kiseline.

Farmakodinamski efekti

Ponovljene doze acetilsalicilne kiseline dovode do kumulativne inhibicije enzimske aktivnosti. Usled ireverzibilne prirode vezivanja, dejstvo traje tokom životnog veka trombocita (7-10 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, mada se mogu uočiti individualne razlike.

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 8 sati pre ili 30 minuta nakon primene 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 zaključke 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 crevo. Ipak, značajan deo doze se već hidrolizuje do salicilne kiseline u zidu creva tokom procesa resorpcije.

Nakon primene leka Arteropirin na prazan stomak maksimalne koncentracije u plazmi se dostižu nakon približno 20 minuta za acetilsalicilnu kiselinu, odnosno nakon jednog sata za salicilnu kiselinu.

Distribucija

Acetilsalicilna kiselina, kao i glavni metabolit salicilna kiselina, u znatnoj meri se vezuju za proteine plazme, primarno albumin, i brzo se distribuiraju u sve delove organizma. Stepem vezivanja salicilne kiseline za proteine plazme veoma zavisi od koncentracije i salicilne kiseline i albumina. Volumen distribucije acetilsalicilne kiseline kod odraslih je približno 0,17 L/kg telesne mase. Salicilna kiselina polako prolazi u sinovijalnu tečnost, prolazi krvno-moždanu barijeru, kao i placentu i izlučuje se u majčino mleko.

Biotransformacija

Acetilsalicilna kiselina se brzo metaboliše do salicilne kiseline, mada je tokom prvih 20 minuta nakon oralne primene acetilsalicilna kiselina glavni oblik leka u plazmi. Salicilna kiselina se zatim konvertuje pretežno u glicin i konjugate glukuronske kiseline, kao i u gentizinsku kiselinu u tragovima.

Kinetika eliminacije salicilne kiseline je dozno zavisna jer je metabolizam ograničen kapacitetom enzima jetre. Stoga, 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.

Eliminacija

Salicilna kiselina i njeni metaboliti izlučuju se uglavnom putem bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički profil bezbednosti acetilsalicilne kiseline je dobro dokumentovan. U studijama sprovedenim na životinjama, salicilati su pokazali uticaj na funkciju organa gastrointestinalnog trakta, bubrega, jetre i audiovestibularnog sistema. U studijama sprovedenim na pacovima uočeni su fetotoksični i teratogeni efekti pri primeni doza acetilsalicilne kiseline toksičnih za ženku. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat, s obzirom da su doze primenjene u pretkliničkim studijama mnogo veće (najmanje 7 puta) od maksimalnih preporučenih doza za odobrene kardiovaskularne indikacije. Opsežno su ispitani mutageni i kancerogeni efekti acetilsalicilne kiseline. Ukupni rezultati ne ukazuju na značajne znake bilo kakvih mutagenih ili kancerogenih efekata u studijama sprovedenim na miševima i pacovima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat
celuloza, mikrokristalna
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
skrob, krompirov

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za primenu leka

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister. Blister sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa 10 tableta (ukupno 30 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

ABELA PHARM DOO BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd

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

515-01-03446-22-001

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

Datum prve dozvole: 31.03.2022

DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.