

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Aspirin plus C 400 mg/240 mg šumeće tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 šumeća tableta sadrži 400 mg acetilsalicilatne kiseline i 240 mg askorbatne kiseline.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 šumeća tableta sadrži 20,3 mmol (467 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta.

Bijele tablete s oznakom Bayer na gornjoj 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 i blage artritične bolove.

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

Aspirin plus C šumeće tablete namijenjene su 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 šumeće tablete (400 - 800 mg acetilsalicilatne kiseline, 240 – 480 mg askorbatne kiseline), koju se može ponovno uzeti nakon 4 do 8 sati. Najveća dnevna doza je 10 šumećih tableta (4000 mg acetilsalicilatne kiseline, 2400 mg askorbatne 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 (400 mg acetilsalicilatne kiseline, 240 mg askorbatne kiseline), koja se može ponoviti nakon 4 do 8 sati.

Najveća dnevna doza je 5 tableta (2000 mg acetilsalicilatne kiseline, 1200 mg askorbatne kiseline).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

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

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom:

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem funkcije 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 zatajivanjem bubrega ili teškim zatajivanjem srca (vidjeti dio 4.3).

Trajanje primjene

Aspirin plus C šumeće tablete se ne smiju uzimati dulje od 3 dana (kod vrućice) te dulje od 5 dana (kod boli) bez savjetovanja s liječnikom.

Način primjene

Kroz usta.

Šumeća tableta otopi se u čaši vode i popije. Lijek se ne smije uzimati natašte.

4.3. Kontraindikacije

Aspirin plus C šumeće tablete ne smiju se primjenjivati u sljedećim slučajevima:

- kod preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu, druge salicilate, askorbatnu kiselinu 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 zatajivanja bubrega;
- kod teškog zatajivanja jetre;
- kod teškog zatajivanja 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.);
- kod nefrolitijaze ili bolesnika koji u anamnezi imaju nefrolitijazu;
- kod hiperoksalurije;
- kod hemokromatoze;
- u djece mlađe od 16 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aspirin plus C šumeće 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 ponavljajući 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 istodobnog liječenja antikoagulantima (vidjeti dio 4.5);
- u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom (npr. bolest krvnih žila bubrega, kongestivno zatajivanje srca, gubitak volumena krvi, veliki operativni zahvati, sepsa ili velika krvarenja), obzirom da acetilsalicilatna kiselina može dodatno povisiti rizik od oštećenja bubrega i akutnog zatajivanja 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 zatajivanja jetre). U bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenje funkcije jetre, potrebno je redovito provoditi testove jetrene funkcije.

Aspirin plus C šumeće 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 višim 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 terapije, 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 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 skupina bolesnika

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 i hemolitičku anemiju. Čimbenici koji mogu povisiti rizik od nastanka hemolize su npr. visoke doze, vrućica ili akutne infekcije.

U bolesnika koji imaju predispoziciju za nastanak bubrežnih kamenaca kalcijevog oksalata ili ponavljajuće nefrolitijaze, preporuča se oprez s obzirom na unos askorbatne kiseline.

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

Jedna šumeća tableta sadrži 467 mg natrija, o čemu treba voditi računa kod bolesnika s ograničenim unosom natrija.

Ovaj lijek sadrži 467 mg natrija po tableti, što odgovara 23,35% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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.

Antikoagulanti, 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 salicilate

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 zatajivanje 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

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

Valproatna kiselina

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

Alkohol

Zbog aditivnih učinaka acetilsalicilatne kiseline i alkohola, povećava se oštećenje sluznice probavnoga sustava i produljuje vrijeme krvarenja. Istodobna primjena mora se izbjegavati.

Urikozurici (npr. benzbromaron i probenecid)

Smanjenje urikozuričkog učinka zbog kompeticije za eliminaciju mokraćne kiseline putem bubrežnih tubula.

Deferoksamin

Istodobna primjena sa askorbatnom kiselinom može povećati toksičnost željeza u tkivima, posebice u srcu, uzrokujući dekompenzaciju srca.

Interakcije s laboratorijskim testovima

Vitamin C

Budući da je vitamin C redukcijsko sredstvo (tj. donor elektrona), može ometati kemijske reakcije u laboratorijskim testovima koji uključuju oksidacijsko-redukcijske reakcije, kao što su analiza glukoze, kreatinina, karbamazepina, mokraćne kiseline u urinu, seruma i test na okultno fekalno krvarenje. Vitamin C može ometati testove kojima se mjeri razina glukoze u mokraći i krvi što rezultira lažnim očitajima, iako nema utjecaja na razinu glukoze u krvi.

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 ploda nisu dosljedni, ali povećan rizik od nastanka gastroshize se ne može isključiti. U prospektivnom ispitivanju u kojem je acetilsalicilatnoj kiselini izloženo 14800 trudnica u ranoj fazi trudnoće (od prvog do četvrtog mjeseca) nije utvrđena povezanost acetilsalicilatne kiseline s povećanom stopom nastanka malformacija ploda.

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:

- mogućem 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 te vitamin C 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
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato: Anemija zbog nedostatka željeza uzrokovana krvarenjem s odgovarajućim laboratorijskim nalazima i kliničkim znakovima i simptomima ¹ Hemoliza i hemolitička anemija u bolesnika s teškim oblicima nedostatka enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko: Preosjetljivost

H A L M E D
22 - 11 - 2023
ODOBRENO

	<p>Preosjetljivost na lijek Alergijski edem i angioedem Anafilaktičke reakcije</p> <p>Nepoznato: Anafilaktički šok² s odgovarajućim laboratorijskim nalazima i kliničkim manifestacijama</p>
Poremećaji živčanog sustava	<p>Rijetko: Moždano i intrakranijalno krvarenje</p>
Poremećaji uha i labirinta	<p>Često: Tinitus</p>
Srčani poremećaji	<p>Nepoznato: Srčano-dišni distres</p>
Krvožilni poremećaji	<p>Nepoznato: Krvarenje Krvarenje u slučaju operativnog zahvata Hematom</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<p>Rijetko: Pogoršanje respiratorne bolesti (sindrom astme) Rinitis Kongestija nosa</p> <p>Nepoznato: Epistaksa</p>
Poremećaji probavnog sustava	<p>Često: Dispepsija Dijareja Mučnina Povraćanje Bol u probavnom sustavu Bol u abdomenu</p> <p>Rijetko: Upala u probavnom sustavu Ulkus u probavnom sustavu Krvarenje u probavnom sustavu</p> <p>Vrlo rijetko: Perforacija ulkusa u probavnom sustavu s odgovarajućim laboratorijskim nalazima i kliničkim znakovima i simptomima</p> <p>Nepoznato: Stenoza crijeva (posebno kod dugotrajnog liječenja) Krvarenje gingive</p>
Poremećaji jetre i žuči	<p>Vrlo rijetko: Prolazni poremećaji jetre Povišenje transaminaza</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p>Rijetko: Osip Urtikarija Pruritus</p>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<p>Nepoznato: Urogenitalno krvarenje Oštećenje funkcije bubrega³</p>

	Akutna ozljeda bubrega
¹ U sklopu krvarenja	
² U sklopu teških alergijskih reakcija	
³ 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

Acetilsalicilatna kiselina

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 znakovi i 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 javiti 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** salicilatima 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 odgođena 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 salicilata kao i obnavljanje elektrolita i acidobaznog metabolizma.

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

<i>Znakovi i simptomi</i>	<i>Laboratorijski nalazi</i>	<i>Mjere liječenja</i>
BLAGA DO UMJERENA INTOKSIKACIJA		ispiranje želuca, višekratna primjena aktivnog ugljena, izazvana alkalna diureza
tahipneja, hiperventilacija, respiratorna alkalozna	alkalemija, alkalurija	održavanje tekućine i elektrolita
dijforeza		
mučnina, povraćanje		
UMJERENA DO TEŠKA INTOKSIKACIJA		ispiranje želuca, višekratna 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

H A L M E D
22 - 11 - 2023
O D O B R E N O

		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 zatajivanja bubrega	npr. hipokalemija, hipernatrijemija, hiponatrijemija, promijenjena funkcija bubrega	održavanje tekućine i elektrolita
poremećen 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		

Askorbatna kiselina

Akutno ili kronično predoziranje lijekom također može uzrokovati specifičnu toksičnost povezanu s vitaminom C.

Opće manifestacije predoziranja vitaminom C mogu uključivati probavne smetnje kao što su dijareja, mučnina i povraćanje.

Klinički znakovi i simptomi, laboratorijski nalazi i posljedice predoziranja ovise o osjetljivosti pojedinca i okolnostima okruženja (tj. dozi, trajanju primjene i vremenu do postavljanja dijagnoze). Ako se pojave simptomi predoziranja, lijek se mora prestati uzimati te je potrebno konzultirati liječnika.

Akutno ili kronično predoziranje vitaminom C (>2 g na dan kod odraslih) može značajno povišati razine oksalata u mokraći. U nekim slučajevima to može dovesti do hiperoksalurije, kristalizacije kalcijevog oksalata, stvaranja bubrežnog kamenca, taloženja kalcijevog oksalata, tubulointersticijske nefropatije i akutnog zatajivanja bubrega.

Predožiranje vitaminom C u bolesnika s nedostatkom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (> 3 g na dan kod djece i > 15 g na dan kod odraslih) može dovesti do hemolize eritrocita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, salicilatna kiselina i derivati
ATK oznaka: N02BA51

Acetilsalicilatna kiselina

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

<p style="text-align: center;">H A L M E D 22 - 11 - 2023 O D O B R E N O</p>

Peroralne doze od 300 mg do 1 g acetilsalicilatne kiseline primjenjuju se za simptomatsko ublažavanje blage do umjerene boli i u blago febrilnim stanjima kao što su prehlada ili gripa, za snižavanje povišene tjelesne temperature te za ublažavanje boli u zglobovima i mišićima.

U višim dozama primjenjuje se i kod akutnih i kroničnih upalnih bolesti, kao što su reumatoidni artritis, osteoartritis i ankilozantni spondilitis.

Acetilsalicilatna kiselina također inhibira agregaciju trombocita tako što sprječava nastanak tromboksana A₂ u trombocitima. Stoga se primjenjuje u prevenciji i liječenju različitih vaskularnih bolesti u dozama od 75 do 300 mg dnevno.

Askorbatna kiselina

Askorbatna kiselina, topljiva u vodi, sudjeluje u zaštiti organizma od radikala kisika te drugih endogenih i egzogenih oksidanata, koji također sudjeluju u upalnome procesu i imaju važnu ulogu u djelovanju leukocita.

Ispitivanja *in vitro* i *ex vivo* pokazuju da askorbatna kiselina pozitivno utječe na imunološku reakciju organizma.

Askorbatna kiselina važna je za nastajanje osnovnih intracelularnih tvari (mukopolisaharida) koji zajedno s kolagenskim vlaknima čine kapilarnu stijenku.

Dodatak askorbatne kiseline acetilsalicilatnoj kiselini može ublažiti oštećenje probavnog sustava i oksidativni stres. To može dovesti do poboljšanog profila podnošljivosti kombinacije acetilsalicilatne kiseline i askorbatne kiseline u odnosu na profil same acetilsalicilatne kiseline.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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.

Općenito, vršna koncentracija acetilsalicilatne kiseline u plazmi postiže se nakon 15 do 30 minuta, a salicilatne kiseline nakon 0,72 do 2 sata, ovisno o formulaciji. Dodatak askorbatne kiseline rezultira malom varijabilnošću ili nikakvom promjenom farmakokinetičkih parametara acetilsalicilatne kiseline.

Askorbatna kiselina nakon peroralne primjene apsorbira se iz crijeva putem aktivnog transporta ovisnog o natriju, najviše iz proksimalnoga dijela crijeva. Apsorpcija nije proporcionalna s dozom: ako se dnevna doza askorbatne kiseline povećava, njezina se koncentracija u plazmi i drugim tjelesnim tekućinama ne povisuje proporcionalno, već se približava gornjoj granici.

Distribucija

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

Biotransformacija

Salicilatna se kiselina izlučuje pretežno kroz jetru. Glavni su metaboliti salicilurična kiselina, salicilfenilglukuronid, salicilacilglukuronid, gentizinska kiselina i gentizurična kiselina.

Askorbatna kiselina se dijelom metabolizira preko dehidroaskorbatne kiseline u oksalnu kiselinu.

Eliminacija

Brzina eliminacije salicilatne kiseline ovisna je o dozi; naime, metabolizam je ograničen kapacitetom jetrenih enzima. Stoga poluvrijeme eliminacije nakon primjene niskih doza traje 2 do 3 sata, a nakon

primjene visokih doza oko 15 sati. Salicilatna kiselina i njezini metaboliti izlučuju se uglavnom kroz bubrege.

Askorbatna kiselina filtrira se u glomerulima i reapsorbira u proksimalnim tubulima tijekom aktivnog procesa ovisnog o natriju. Veći dio metabolita askorbatne kiseline izlučuje se s mokraćom u obliku oksalata i diketogulonske kiseline.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U ispitivanjima na životinjama salicilati su uzrokovali oštećenja bubrega, ali ne i drugih organa. Mutagenost acetilsalicilatne kiseline je opsežno ispitivana *in vitro* i *in vivo*; nije nađen relevantni dokaz o mutagenom potencijalu. Isto se odnosi i na ispitivanja kancerogenosti.

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

Askorbatna kiselina dobro je poznata kao netoksična tvar s velikim terapijskim indeksom te bez teratogenih, mutagenih ili karcinogenih učinaka. Ograničeni podaci dostupni iz ispitivanja na životinjama i ljudima ukazuju da vitamin C ima nisku toksičnost. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogencitrat
natrijev hidrogenkarbonat
citratna kiselina
natrijev karbonat

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (5x2) šumećih tableta u strip pakiranju, u kutiji
20 (10x2) šumećih tableta u strip pakiranju, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-843650571

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

03.05.1994./29.04.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. studenoga 2023.