

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Aspirin protect 100 mg želučanootporne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Aspirin protect 100 mg želučanootporna tableta sadrži 100 mg acetilsalicilatne kiseline. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.  
Bijele, obložene tablete bez oznaka.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Aspirin protect primjenjuje se za liječenje sljedećih kardiovaskularnih stanja:

- za sekundarnu prevenciju srčanog udara u bolesnika s srčanim udarom u povijesti bolesti
- za sekundarnu prevenciju moždanog udara u bolesnika s moždanim udarom u povijesti bolesti
- za sprečavanje tromboembolije nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama

Ovaj lijek nije namijenjen za ublažavanje boli niti za snižavanje povišene tjelesne temperature kod prehlade ili gripe.

Primjena ovog lijeka se ne preporučuje u hitnim slučajevima. Lijek se može primjenjivati samo za sekundarnu prevenciju tijekom dugotrajnog liječenja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena dnevna doza:

- za sekundarnu prevenciju srčanog udara: 100 mg na dan
- za sekundarno sprečavanje moždanog udara: 100 mg na dan
- za sprečavanje tromboembolije nakon kirurških ili revaskularizacijskih zahvata na krvnim žilama: 100 mg na dan

##### *Pedijatrijska populacija*

Acetilsalicilatna kiselina ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 16 godina osim ako nije posebno indicirano od strane liječnika (vidjeti dio 4.4).

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

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s oprezom u starijih bolesnika zbog potencijalnih komorbiditeta (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s posebnim oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4.). Acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s teškim zatajenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

#### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega:

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s posebnim oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega jer može dodatno povećati rizik od oštećenja bubrega i akutnog zatajenja bubrega. (vidjeti dio 4.4.).

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

#### Način primjene

Kroz usta.

Ovaj lijek je namijenjen za dugotrajno liječenje. Prije prvog uzimanja lijeka, potrebna je preporuka liječnika.

Tablete treba progutati cijele s puno tekućine (1/2 čaše vode), barem 30 minuta prije jela.

Želučanootporna ovojnica sprječava nadraživanje sluznice želuca i osigurava otpuštanje acetilsalicilatne kiseline u lužnatoj sredini crijeva te se stoga tablete ne smiju drobiti, lomiti niti žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

Aspirin protect ne smije se primjenjivati u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge salicilate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- kod bolesnika koji u anamnezi imaju astmatske napade nakon primjene salicilata, odnosno tvari sa sličnim djelovanjem (posebice nesteroidni protuupalni lijekovi);
- kod aktivnog ulkusa u probavnom sustavu;
- kod povećane sklonosti krvarenjima (hemoragijska dijateza);
- kod teškog zatajenja bubrega;
- kod teškog zatajenja jetre;
- kod teškog zatajenja srca;
- kod bolesnika koji uzimaju metotreksat u dozi od 15 mg/tjedan ili više (vidjeti dio 4.5.);
- u posljednjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

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

Lijek nije namijenjen za ublažavanje boli niti za snižavanje povišene tjelesne temperature kod prehlade ili gripe

Aspirin protect se treba primjenjivati s posebnim oprezom u sljedećim slučajevima:

- kod preosjetljivosti na analgetike, protuupalne lijekove, antireumatske lijekove ili kada postoje druge alergije;
- u bolesnika s ulkusom u probavnom sustavu u anamnezi (kronični ili ponavljani ulkus ili krvarenja u probavnome 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 javljanja ulkusa, poput oralnih kortikosteroida, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. (vidjeti dio 4.5)
- kod istodobnog liječenja s antikoagulansima (vidjeti dio 4.5.);

- u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u bolesnika s oštećenom srčano-žilnom 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 bubrega i akutnog zatajenja bubrega; Potreban je oprez u bolesnika s dehidracijom, budući da primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) može uzrokovati pogoršanje bubrežne funkcije.
- u bolesnika koji imaju težak nedostatak enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) acetilsalicilatna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Čimbenici koji mogu povećati rizik od nastanka hemolize su npr. visoka doza, vrućica ili akutne infekcije;
- kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije jetre (primjena je kontraindicirana kod teškog oštećenja funkcije jetre). U bolesnika koji imaju blago do umjerenog oštećenje funkcije jetre, potrebno je redovito provoditi testove jetrene funkcije.
- Neki NSAIL, kao što su ibuprofen i naproksen, mogu umanjiti inhibitorni učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. Bolesnike treba savjetovati da razgovaraju s liječnikom ukoliko imaju propisan način uzimanja acetilsalicilatne kiseline te planiraju uzimati NSAIL (vidjeti dio 4.5.);
- acetilsalicilatna kiselina može izazvati bronhospazam i astmatske napadaje ili druge reakcije preosjetljivosti. Primjenu lijeka potrebno je prekinuti kod pojave bilo kojeg znaka preosjetljivosti. Rizik je veći u bolesnika s postojećom astmom, peludnom hunjavicom, nosnim polipima ili kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. Isto vrijedi za bolesnike koji su skloni reakcijama preosjetljivosti (npr. kožne reakcije, svrbež, urtikarija) na druge tvari;
- Stariji bolesnici se općenito smatraju podložnijima na nuspojave NSAIL, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu. Mogu se javiti krvarenje u probavnom sustavu i perforacija. Bolesnici trebaju biti pažljivo praćeni u slučaju znakova i simptoma probavnih poremećaja.
- Zbog inhibitornog učinka na agregaciju trombocita koji traje do nekoliko dana nakon primjene, acetilsalicilatna kiselina može dovesti do povećanog rizika od krvarenja osobito tijekom kirurškog zahvata i nakon njega (čak i kod manjih kirurških zahvata, npr. stomatoloških zahvata poput vađenja zuba). Potreban je oprez pri primjeni prije operativnih zahvata i tijekom liječenja lijekovima koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. antikoagulansima, tromboliticima...). Može biti potreban privremeni prekid liječenja. Bolesnici trebaju prijaviti svom liječniku sve neobične simptome krvarenja.
- 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 liječenje virusnih infekcija sa ili bez povišene temperature 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. Ukoliko se uz navedene bolesti javi trajno povraćanje, može se sumnjati na Reyeov sindrom. Postoji moguća povezanost između primjene acetilsalicilatne kiseline i pojave Reyeova sindroma u djece. Stoga se acetilsalicilatna kiselina ne smije primjenjivati u djece mlađe od 16 godina, osim ako nije posebno indicirano od strane liječnika.

#### Informacije o pomoćnim tvarima

Aspirin protect sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

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

- **Kombinacije koje su kontraindicirane (vidjeti dio 4.3.):**

**Metotreksat u dozama od 15 mg/tjedno ili više:**

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 (čak i blagim), kao i u starijih bolesnika.

**NSAIL:**

Eksperimentalni podaci pokazuju da neki NSAIL, kao što su ibuprofen i naproksen, mogu kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno (istog dana). Liječenje nekim NSAIL, kao što su ibuprofen i naproksen, u bolesnika s povišenim kardiovaskularnim rizikom može smanjiti kardioprotektivni učinak acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.4.). Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije eksperimentalnih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena nekih NSAIL, kao što su ibuprofen i naproksen, može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1.).

Metamizol može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se uzima istodobno. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju nisku dozu acetilsalicilatne kiseline za kardioprotekciju.

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

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

**Nesteroidni protuupalni lijekovi koji sadrže salicilate**

Zbog sinergističkog učinka povećava se rizik od nastanka ulkusa i krvarenja u probavnom sustavu.

**Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs = engl. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors; citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin)**

Povećan rizik od krvarenja u gornjem dijelu probavnog sustava zbog mogućeg sinergističkog učinka.

**Digoksin**

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

**Antidijabetici, npr. inzulin, sulfonilureja u kombinaciji s visokim dozama acetilsalicilatne kiseline**

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

**Diuretici i inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom u visokim dozama**

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 bubrežima. Nadalje, smanjen je antihipertenzivni učinak. Treba se osigurati da je bolesnik hidriran i da je bubrežna funkcija pod nadzorom na početku liječenja.

### **Sistemska glukokortikoidi, osim hidrokortizona koji se primjenjuje u nadomjesnom liječenju kod Addisonove bolesti**

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

Istodobna primjena može povećati incidenciju krvarenja u probavnom traktu i nastanak ulkusa.

### **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 (lijekovi za izlučivanje mokraćne kiseline): benzbromaron i probenecid**

Smanjenje urikozuričnog učinka 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 embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija 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 i povećanom stopom od 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 zatrudnjati 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 arteriosus 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 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

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaza / prostaglandina mogu dovesti do poremećaja ženske plodnosti zbog utjecaja na ovulaciju. Ovaj poremećaj je reverzibilan nakon prestanka liječenja.

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

Nema podataka o utjecaju 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**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće pojaviti kod svakoga.

Nuspojave u tablici 1 su navedene prema organskim sustavima (MedDRA) i učestalosti: često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u ispitivanju ARRIVE\* ili tijekom praćenja bolesnika koji uzimaju Aspirin protect nakon stavljanja lijeka promet

<b>Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija zbog nedostatka željeza <sup>a</sup>	hemoragijska anemija	hemoliza <sup>b</sup> hemolitička anemija <sup>b</sup>
Poremećaji imunološkog sustava		reakcije preosjetljivosti reakcije preosjetljivosti	anafilaktička reakcija	anafilaktički šok

		na lijek alergijski edem i angioedem		
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	moždano i intrakranijalno krvarenje <sup>c</sup>		
Poremećaji uha i labirinita	tinitus			
Srčani poremećaji				kardiorespiratorni distres <sup>d</sup>
Krvožilni poremećaji		hematom	krvarenje krvarenje u mišić	krvarenje u slučaju operativnog zahvata
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa rinitis	kongestija nosa		respiratorna bolest pogoršana acetilsalicilatnom kiselinom
Poremećaji probavnog sustava	dispepsija bol u probavnom sustavu i abdomenu upala probavnog sustava krvarenje u probavnom traktu <sup>c</sup>	krvarenje desni erozija i ulkus u probavnom sustavu	perforacija ulkusa u probavnom sustavu	striktura crijeva (engl. intestinal diaphragm disease)
Poremećaji jetre i žuč		oštećenje jetre	povećane vrijednosti jetrenih transaminaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip pruritus	urtikarija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	urogenitalno krvarenje		oštećenje funkcije bubrega <sup>e</sup> , akutno zatajivanje bubrega <sup>e</sup>	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	vidjeti dio o predoziranju			

\*ARRIVE je kliničko ispitivanje, sponzorirano od strane kompanije Bayer s 6270 ispitanika u skupini koja je uzimala lijek Aspirin 100 mg te 6276 ispitanika u skupini koja je uzimala placebo. Mediijan trajanja izloženosti lijeku Aspirin bio je 5,0 godina, uz raspon 0 do 7 godina.

<sup>a</sup> u smislu krvarenja

<sup>b</sup> u smislu teških oblika nedostatka enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)

<sup>c</sup> LT/ fatalni slučajevi zabilježeni su s istom učestalosti (<0,1%) u obje skupine, koja je uzimala ASK i koja je uzimala placebo

<sup>d</sup> u smislu teških alergijskih reakcija

<sup>e</sup> u bolesnika s prethodno oštećenom funkcijom bubrega ili oštećenom krvožilnom cirkulacijom

### **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 nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

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

### **Simptomi i liječenje**

**Kronično otrovanje** salicilatima može biti neprimjetno jer su znakovi i simptomi nespecifični. Blaga kronična intoksikacija salicilatima, zvana salicilizam obično se događa 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** je težak poremećaj acidobazne ravnoteže koji može varirati s godinama i stupnjem intoksikacije. Najčešći oblik u djece je metabolička acidoza. Težina otrovanja 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 želučanootporne tablete. 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 otrovanja salicilatima, znakovi i simptomi 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	alkalemija, alkalurija	održavanje tekućine i elektrolita
dijaforeza		
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, hipotenzija do kardiovaskularnog aresta	npr. snižen krvni tlak, promjene u EKG-u	
gubitak tekućine i elektrolita: dehidracija, oligurija do zatajenja bubrega	npr. hipokalemija, hipernatrijemija, hiponatrijemija, promjenjena 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, smetenosti do kome i konvulzija		

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici; Inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina)  
 ATK oznaka: B01AC06

Acetilsalicilatna kiselina koči agregaciju trombocita time što sprječava sintezu tromboksana A<sub>2</sub> u trombocitima. Njezino je djelovanje posljedica ireverzibilne inhibicije ciklooksigenaze (COX-1), enzima koji sudjeluje u nastanku prostaglandina. Ta je inhibicija osobito izražena kod trombocita jer oni ne mogu ponovno sintetizirati taj enzim. Pretpostavlja se da acetilsalicilatna kiselina i inače inhibitorno djeluje na trombocite. Stoga se koristi u liječenju različitih vaskularnih bolesti.

Acetilsalicilatna kiselina pripada skupini kiselih nesteroidnih protuupalnih lijekova s analgetskim, antipiretskim i protuupalnim svojstvima. Visoke peroralne doze acetilsalicilatne kiseline (300 mg do 1 g) upotrebljavaju se za ublažavanje blage do umjerene boli i u blago febrilnim stanjima kao što su prehlada ili gripa. za snižavanje povišene tjelesne temperature, te za ublažavanje bolova u zglobovima i mišićima. Primjenjuje se i kod akutnih i kroničnih upalnih bolesti, kao što su reumatoidni artritis, osteoartritis i ankilozantni spondilitis.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Određena ispitivanja farmakodinamike pokazuju da je zamijećen smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita kada se jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzela

unutar 8 sati prije, ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene acetilsalicilatna kiselina se iz probavnog sustava apsorbira brzo i u potpunosti. Acetilsalicilatna kiselina se za vrijeme apsorpcije i nakon nje pretvara u svoj glavni metabolit, salicilatnu kiselinu. Budući da je formulacija Aspirin želučanootpornih tableta otporna na kiselinu, acetilsalicilatna kiselina ne otpušta se u želucu, nego tek u alkalnoj okolini crijeva. Stoga je vršna koncentracija acetilsalicilatne kiseline postignuta 2 do 7 sati nakon primjene želučanootpornih tableta, to jest odgođena je u usporedbi s tabletama s trenutnim oslobađanjem.

Uz istodobnu primjenu s hranom, apsorpcija acetilsalicilatne kiseline je potpuna, ali odgođena. To implicira da je brzina, a ne opseg apsorpcije acetilsalicilatne kiseline, promijenjena unosom hrane.

### Distribucija

Acetilsalicilatna kiselina i salicilatna kiselina opsežno se vežu za proteine u plazmi i brzo se raspodjeljuju po cijelom tijelu. Salicilatna kiselina prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko (vidjeti dio 4.6).

### Biotransformacija

Acetilsalicilna kiselina („lijeak roditelj“) pretvara se u svoj glavni metabolit salicilatnu kiselinu. Hidrolitičko cijepanje acetilne skupine acetilsalicilatne kiseline započinje već za pri prolasku kroz sluznicu crijeva, no većinom se taj proces odvija u jetri. Salicilatna kiselina izlučuje se pretežno jetrenim metabolizmom. Njeni glavni metaboliti su 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. U rasponu doze od 100 mg do 500 mg, farmakokinetika acetilsalicilatne kiseline ne ukazuje na klinički značajno odstupanje od proporcionalnosti doze.

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.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Zbog mehaničkog odnosa između ukupne izloženosti u plazmi acetilsalicilatne kiseline i njenog inhibitorynog efekta na agregaciju trombocita, odgođena apsorpcija acetilsalicilatne kiseline ne smatra se relevantnom kod kronične terapije s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline s ciljem postizanja dovoljne inhibicije agregacije trombocita. Usprkos tome, da bi se osigurala djelotvornost želučanootporne ovojnice, Aspirin protect želučanootporne tablete trebaju se po mogućnosti uzeti (najmanje 30 minuta) prije jela, s puno tekućine (vidjeti dio 4.2).

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

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

U ispitivanjima na životinjama salicilati u visokim dozama 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 karcinogenosti.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### jezgra

celuloza, prah  
škrob, kukuruzni

#### ovojnica

metakrilna kiselina / etilakrilat kopolimer 1:1  
polisorbat 80  
natrijev laurilsulfat  
talk  
trietilcitrat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

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

Aspirin protect 100 mg želučanootporne tablete: 28 (2x14) tableta u blisteru, u kutiji  
Aspirin protect 100 mg želučanootporne tablete: 30 (3x10) tableta u blisteru, u kutiji

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka.

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

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb

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

HR-H-614712313

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

23.05.2005. /29.04.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. studenoga 2023.