

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cardiopirin 100 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 100 mg acetilsalicilatne kiseline (ASK).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna želučanootporna tableta sadrži 60 mg laktoza hidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.
Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cardiopirin 100 mg želučanootporne tablete primjenjuju se za:

- Sekundarnu prevenciju infarkta miokarda u bolesnika s infarktom miokarda u povijesti bolesti
- Sekundarnu prevenciju moždanog udara u bolesnika s moždanim udarom u povijesti bolesti
- Sprječavanje tromboembolije nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama

Lijek Cardiopirin nije namijenjen za ublažavanje boli ni za snižavanje povišene tjelesne temperature kod prehlade ili gripe.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Ovaj lijek namijenjen je dugotrajnom liječenju. Prije prvog uzimanja lijeka potrebna je preporuka liječnika.

Doziranje

Preporučena doza je 1 tableta jednom dnevno.

Odrasli

Uobičajena doza je jedna Cardiopirin 100 mg želučanootporna tableta na dan.

Pedijatrijska populacija

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

Starije osobe

Općenito, acetilsalicilatnu kiselinu treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika koji su skloniji neželjenim događajima. Uobičajena doza za odrasle se preporučuje, ako nisu prisutna ozbiljna oštećenja bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4.). Liječenje treba provjeravati u redovitim intervalima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Acetilsalicilatnu kiselinu se ne smije primijeniti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, koji imaju sniženu koncentraciju albumina u plazmi, može doći do trovanja salicilatnom kiselinom. Stoga acetilsalicilatnu kiselinu treba koristiti s oprezom u tih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Acetilsalicilatnu kiselinu se ne smije primijeniti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

U nekih bolesnika, kratkotrajna primjena acetilsalicilatne kiseline u terapijskim dozama može rezultirati prolaznim akutnim zatajenjem bubrega. Stoga acetilsalicilatnu kiselinu treba koristiti s oprezom u tih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete treba progutati cijele sa nešto tekućine, sa ili bez jela, otprilike u isto vrijeme svaki dan.

Primjenom želučano otpornih tableta reduciraju se nuspojave koje acetilsalicilatna kiselina ima na sluznicu želuca. Zbog gastrotoksičnosti ovojnice tablete se ne smiju drobiti, lomiti ili žvakati jer ovojnica sprječava nadražujuće učinke na crijeva.

Trajanje liječenja

Kod dugotrajnog liječenja koristi se najniža moguća doza.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge salicilate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- poznata preosjetljivost (alergija, napadaji astme) na druge salicilate ili druge nesteroidne analgetike/antireumatike (NSAID)
- aktivni ili ponavljajući želučani i intestinalni ulkusi i/ili želučana/crijeva krvarenja ili druge vrste krvarenja poput cerebrovaskularnih krvarenja
- hemoragijske dijateze, trombocitopenije, hemofilije
- teška bubrežna insuficijencija i oksalurijs
- teške jetrene insuficijencije
- teškog, nedostavno kontroliranog zatajenja srca (srčana insuficijencija)
- istovremeno liječenje s metotreksatom u dozi od 15 mg ili više tjedno
- bolesnici skloni krvarenju
- doze > 100 mg dnevno tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.6.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek Cardiopirin nije namijenjen za ublažavanje boli ni za snižavanje povišene tjelesne temperature kod prehlade ili gripe.

Križna preosjetljivost

Treba izbjegavati dodatno uzimanje drugih lijekova koji sadrže salicilate ili drugih nesteroidnih antiflogistika/antireumatika.

Reakcije preosjetljivosti

Acetilsalicilatna kiselina može potaknuti napade bronhospazma i astme ili druge reakcije preosjetljivosti. Čimbenici rizika su postojeća astma, peludna groznica, nosni polipi ili kronične respiratorne bolesti. Isto

se odnosi na bolesnike, koji također pokazuju alergijsku reakciju na druge tvari (npr. kod kožnih reakcija, svrbeža ili urtikarije).

Primjenu lijeka potrebno je prekinuti kod pojave bilo kojeg znaka preosjetljivosti.

Treba biti oprezan kod bolesnika s preosjetljivošću na druge analgetike, protuupalne ili antireumatske lijekove.

Kožne reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Steven-Johnsonov sindrom povezane s primjenom acetilsalicilatne kiseline, rijetko su prijavljene (vidjeti dio 4.8.). Acetilsalicilatnu kiselinu se mora prestati koristiti na prvi znak kožnog osipa, lezija sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Prijavljeni su slučajevi izbijanja kožnih promjena uzrokovanih lijekom (engl. *fixed drug eruption* (FDE)) i općih buloznih kožnih promjena uzrokovanih lijekom (engl. *generalized bullous fixed drug eruption* (GBFDE)) povezani s acetilsalicilatnom kiselinom.

Acetilsalicilatna kiselina se ne smije ponovo primijeniti kod pacijenata sa izbijanjem kožnih promjena uzrokovanih lijekom (FDE) i općih buloznih kožnih promjena uzrokovanih lijekom (GBFDE) u povijesti bolesti. (vidjeti dio 4.8.)

Utjecaj na gastrointestinalni sustav

Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja te duodenalnog ili gastričkog ulkusa.

Oprez je potreban u sljedećim slučajevima:

- genetski uvjetovan nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (hemolitička anemija)
- gastrointestinalni poremećaji (npr. gastritis)

Potreban je oprez kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije poput oralnih kortikosteroida, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.5.).

Rizici od krvarenja

Postoji povećani rizik od krvarenja, osobito tijekom i nakon kirurškog zahvata (čak i kod manjih kirurških postupaka, npr. oralnokirurških zahvata). Potreban je oprez u 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.

Prije kirurških postupaka (čak i malih zahvata poput vađenja zuba), liječnik treba biti obaviješten o uzimanju Cardiopirina te antitrombotički učinci acetilsalicilatne kiseline trebaju biti razmotreni. Vrijeme krvarenja može biti produljeno.

Ne preporučuje se istodobno liječenje lijekom Cardiopirin i drugim lijekovima koji mijenjaju hemostazu (tj. antikoagulansima poput varfarina, heparina – izuzevši terapiju niskom dozom heparina), trombolitičkim i antitrombocitnim sredstvima, protuupalnim lijekovima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, ukoliko nije striktno indicirano, jer mogu povećati rizik od nastanka krvarenja (vidjeti dio 4.5.). Ako se istodobno liječenje ne može izbjeći, preporučuje se pomno promatranje znakova krvarenja.

Pacijente koji se podvrgavaju trombolizi (fibrinolitskoj terapiji) treba pregledati na moguće znakove vanjskog ili unutarnjeg krvarenja (npr. hematoma).

Bolesnici bi trebali obavijestiti svog liječnika o svakom neuobičajenom simptomu krvarenja. Ako se dogodi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, liječenje treba prekinuti.

Acetilsalicilatna kiselina i menoragija

Acetilsalicilatna kiselina se ne preporučuje tijekom menoragije kada menstrualno krvarenje može biti povećano.

Acetilsalicilatna kiselina i hipertenzija

Acetilsalicilatnu kiselinu treba koristiti s oprezom u slučajevima hipertenzije i kod bolesnika, koji u povijesti bolesti imaju ulkus na želucu ili dvanaesniku, hemoragične epizode ili su na terapiji s antikoagulansima.

Giht

U niskim dozama acetilsalicilatna kiselina smanjuje izlučivanje urične kiseline. To može izazvati napad gihta (uloga) u predisponiranih bolesnika.

Rizik od hipoglikemije

Rizik od hipoglikemijskog učinka kod sulfonilureje i inzulina može se pojačati uzimanjem prekomjerne doze acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5.).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Acetilsalicilatnu kiselinu treba koristiti s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (kontraindicirana je ako je teško oštećenje) jer upotreba NSAIL može rezultirati pogoršanjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Ako uzimate acetilsalicilatnu kiselinu u visokim dozama tijekom nekoliko godina, oštećena funkcija bubrega se ne može isključiti. Bubrežna funkcija se treba redovito provjeravati.

Pedijatrijska populacija

Acetilsalicilatna kiselina se ne preporučuje za primjenu u adolescenata i djece.

Postoji moguća povezanost između primjene acetilsalicilatne kiseline i pojave Reyeovog sindroma u djece. Reyeov sindrom je vrlo rijetka, ali moguće životno ugrožavajuća bolest koja zahvaća mozak i jetru te zahtjeva hitnu medicinsku skrb.(vidjeti dio 4.8.).

Neprekidno povraćanje tijekom dužeg razdoblja, dehidracija, pomućena svijest i konvulzije zahtijevaju hitnu intenzivnu njegu. Ipak uzročna povezanost s uzimanjem određenih lijekova nije dokazana.

Acetilsalicilatna kiselina se treba primijeniti u djece i adolescenata, kod bolesti s povišenom tjelesnom temperaturom (febrilnih bolesti), samo u slučaju nedostatka drugih terapijskih mogućnosti.

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici su posebno osjetljivi na nuspojave NSAIL-a, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, posebno na gastrointestinalno krvarenje i perforaciju koji mogu biti fatalni (vidjeti dio 4.2.). Kada je potrebna dugotrajna terapija bolesnike treba redovito pregledavati.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim bolestima nepodnošenja galaktoze, deficijencijom Lappove laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirane kombinacije

Metotreksat (kada se primjenjuje u dozama > 15 mg tjedno):

Kombinacijom lijekova metotreksat i acetilsalicilatna kiselina pojačava se hematološka toksičnost metotreksata uslijed smanjenog bubrežnog klirensa metotreksata zbog acetilsalicilatne kiseline. Stoga je istodobna primjena metotreksata (u dozama > 15 mg tjedno) s acetilsalicilatnom kiselinom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri primjeni ili koje treba uzeti u obzir

Antikoagulansi npr. kumarin, heparin, varfarin, antitrombocitni i drugi antitrombocitni lijekovi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), sistemski kortikosteriodi, alkohol, drugi NSAIL

Acetilsalicilatna kiselina povećava učinak antikoagulanasa i antitrombocitnih lijekova (varfarin i drugi kumarinski derivati, heparin) (vidjeti dio 4.4.) i drugih antitrombocitnih lijekova (npr. tiklopidin, klopogrel i dipiridamol), rezultirajući produženim vremenom krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antitrombocitni lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI; poput sertralina ili paroksetina)

Povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Kortikosteroidi

Rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja može se povećati istodobnom primjenom acetilsalicilatne kiseline i kortikosteroida (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol

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

Ostali NSAIL

Povećani rizik od ulceracija i gastrointestinalnih krvarenja zbog sinergijskih učinaka.

Diuretici i antihipertenzivi

NSAIL mogu smanjiti antihipertenzivne učinke diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova. Kao i kod ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, istodobna primjena s ACE inhibitorima povećava rizik od akutne bubrežne insuficijencije.

Diuretici: rizik od akutnog zatajenja bubrega.

Urikozurici (npr. probenecid, sulfinpirazon)

Salicilati poništavaju učinak probenecida i sulfinpirazona. Kombinaciju treba izbjegavati.

Antidiijabetici, npr. sulfonilurea

Salicilati mogu povećati hipoglikemijski učinak sulfonilureje.

Digoksin i litij

Acetilsalicilatna kiselina otežava izlučivanje digoksina i litija putem bubrega što dovodi do povećane koncentracije u plazmi.

Valproat

Prijavljeno je da acetilsalicilatna kiselina smanjuje vezanje valproata na serumski albumin povećavajući time njegovu slobodnu koncentraciju u plazmi u stanju ravnoteže.

Antagonisti aldosterona (spironolakton i kanrenon)

Istodobna primjena s acetilsalicilatnom kiselinom smanjuje učinak sulfonamida antagonista aldosterona (spironolakton i kanrenon).

Tetraciklini

Istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline s tetraciklinima može dovesti do stvaranja neresorbirajućeg kompleksa. Stoga je potreban interval između uzimanja ovih lijekova od 1 do 3 sata.

Ciklosporin, takrolimus

Istodobna primjena NSAIL-a i ciklospoina ili takrolimusa može povećati nefrotoksični učinak ciklosporina i takrolimusa.

Metamizol

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.

Ibuprofen

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može inhibirati učinak niskih doza ASK na agregaciju trombocita kada se zajedno primjenjuju. Ipak limitiranost ovih podataka i nejasnoće glede ekstrapolacije ex vivo podataka na kliničku situaciju upućuju da se ne mogu donijeti čvrsti zaključci u svezi s

redovitom upotrebom ibuprofena, a isto tako se podrazumijeva da nije vjerojatno da ima klinički relevantnog učinka prilikom povremene upotrebe ibuprofena (vidi odjeljak 5.1.).

Barbiturati

Istodobna primjena s acetilsalicilatnom kiselinom povećava razinu barbiturata u plazmi.

Sulfonamidi (kotrimoksazol)

Istodobna primjena s acetilsalicilatnom kiselinom povećava učinak sulfonamida (kotrimoksazola).

Trijodotironin

Istodobna primjena s acetilsalicilatnom kiselinom povećava učinak trijodotironina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema kontroliranih ispitivanja u vezi s potencijalnim učinkom acetilsalicilatne kiseline na plodnost.

Trudnoća

Niske doze (do 100 mg/dan):

Kliničke studije pokazuju da se doze do 100 mg/dan za ograničenu opstetričku primjenu, koje zahtijevaju praćenje specijalista čine sigurnima.

Doze od 100-500 mg/dan:

Nema dovoljno kliničkog iskustva s primjenom doza iznad 100 mg/dan do 500 mg/dan. Stoga se preporuke za doze od 500 mg/dan i više navedene ispod, odnose i na ovaj raspon doza.

Doze od 500 mg/dan i više:

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od pobačaja te od srčanih malformacija nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći.

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 tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, acetilsalicilatna kiselina se ne smije primijeniti, ako to nije nužno potrebno.

Ako acetilsalicilatnu kiselinu koristi žena koja pokušava zatrudnjeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza treba biti što niža, a trajanje liječenja što je kraće moguće.

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 izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim suženjem/zatvaranjem arterioznog duktusa i plućnom hipertenzijom);
- bubrežnoj disfunkciji;

majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijski učinak koji se može pojaviti čak i pri vrlo malim dozama.
- inhibiciji kontrakcija maternice što rezultira odgođenim ili produljenim trudovima.

Slijedom toga, acetilsalicilatna kiselina u dozama od 100 mg/dan i više kontraindicirana je tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.). Doze do i uključujući 100 mg/dan smiju se koristiti samo uz strogi opstetrički nadzor

Dojenje

Aktivna tvar ASK i njeni metaboliti se izlučuju u mlijeko dojilja, ali u malim količinama. Štetni učinci na dijete nisu do sada utvrđeni pa prekid dojenja nije potreban prilikom kratkotrajne primjene dnevnih doza do 150 mg. Tijekom dugotrajne primjene ili unosa većih doza (više od 150 mg dnevno) bolesnice trebaju potpuno prekinuti dojenje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije značajno.

Nisu provedene studije o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima s acetilsalicilatnom kiselinom. Na temelju farmakodinamičkih svojstava i nuspojava acetilsalicilatne kiseline ne očekuje se utjecaj na reaktivnost i sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su prikazane prema organskom sustavu i učestalosti.

Unutar svakog sustava učestalost se definira na sljedeći način: 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 (iz dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti).

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	rinitis	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija produljeno krvarenje ^a	rijetko
	aplastična anemija leukopenija agranulocitoza povećana sklonost krvarenju i povećan rizik od krvarenja tijekom kirurških zahvata sideropenična anemija ^b	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (bronhospazam, kožne reakcije)	manje često
	erythema exsudativum multiforme ^c alergijski rinitis	rijetko
	anafilaktičke reakcije (uključujući anafilaktički šok) ^d angioedem ^d	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperuricemija ^e hipoglikemija	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	cerebralno krvarenje ^f	rijetko
	intrakranijalno krvarenje glavobolja ^g omaglica ^g	nepoznato
Poremećaji oka	poremećaji vida	nepoznato

Poremećaji uha i labirinta	tinitus ^g smetnje sluha ^g smanjena sposobnost sluha vertigo ^g	nepoznato
Vaskularni poremećaji	krvarenje hipotenzija hemoragijski vaskulitis	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	napadi astme bronhospazam	rijetko
	dispneja	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	gastrointestinalna mikrokrvarenja mučnina povraćanje dispepsija diareja	često
	gastrointestinalno krvarenje gastrointestinalni ulkusi	manje često
	gastrointestinalna perforacija abdominalna bol melena hematemeza hematohezija	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	Reyev sindrom ^h	rijetko
	zatajenje jetre	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	smanjena funkcija bubrega ⁱ	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus purpura osip erythema multiforme urtikarija Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza izbijanje kožnih promjena uzrokovanih lijekom (uključujući bulozne promjene) ^j	nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	menoragija	nepoznato
Pretrage	produljeno vrijeme krvarenja	rijetko
	povišene vrijednosti jetrenih enzima	vrlo rijetko

Opis odabranih nuspojava

^a Krvarenja kao što su ona iz nosa, gingive i kože će vjerojatno biti produljena. Ovaj učinak može trajati 4 do 8 dana nakon početka liječenja.

^b Nakon dugotrajne primjene Cardiopirina može nastati anemija zbog nedostatka željeza kao posljedice gubitka krvi zbog okultnog gastrointestinalnog krvarenja.

^c Preosjetljivost koja može biti praćena sa sniženjem krvnog tlaka, dispnejom, anafilaktičkom reakcijom i angioneurotskim edemom, posebice u osoba koje boluju od astme.

^d Jaka alergijska reakcija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok; može biti praćeno s iznenadnim poremećajem disanja (piskanje/zviždanje), osipom, sinkopom, disfagijom i/ili angioedem (oticanje usana, lica ili tijela).

^e Acetilsalicilatna kiselina smanjuje izlučivanje urične kiseline. To može izazvati napadaj gihta u predisponiranih bolesnika).

^f Prijavljeno je teško krvarenje kao što je cerebralno krvarenje, posebno u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom i/ili istovremeno na antikoagulantnoj terapiji, koje u izoliranim slučajevima može biti opasno po život.

^g Glavobolja, vrtoglavica, omaglica, poremećaji sluha ili tinitus mogu biti simptomi predoziranja, posebno u djece i starijih osoba (vidjeti dio 4.9. Predoziranje)

^h Reyeov sindrom je rijetka, ali teška bolest u djece koja se najčešće javlja kao posljedica virusne infekcije kao što je gripa ili varicela ili kao posljedica primjene acetilsalicilne kiseline ili nekih drugih salicilata.

ⁱ Uzimanje viših doza acetilsalicilatne kiseline tijekom duljeg razdoblja može dovesti do poremećaja funkcije bubrega.

^j Prijavljeni su slučajevi izbijanja kožnih promjena uzrokovanih lijekom (engl. *fixed drug eruption* (FDE)) i općih buloznih kožnih promjena uzrokovanih lijekom (engl. *generalized bullous fixed drug eruption* (GBFDE)) povezani s acetilsalicilatnom kiselinom.

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 nuspojave navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Općenito, treba razlikovati kronično predoziranje sa ASK praćeno uglavnom poremećajima centralnog živčanog sustava kao što su mamurluk, vrtoglavica, smetenost i povraćanje (salicilizam), od akutne intoksikacije.

Glavni pokazatelj akutne intoksikacije sa ASK je teški poremećaj acido-bazne ravnoteže. Čak i s terapijskim dozama može doći do respiratorne alkalozе s obzirom na pojačano disanje (hiperventilaciju). Ona se kompenzira pojačanim renalnim izlučivanjem hidrogen karbonata, stoga pH krvi ostaje normalan. Pri toksičnim dozama ova kompenzacija nije dovoljna pa pH krvi kao i koncentracija hidrogen karbonata pada. Vrijednosti parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida u krvi mogu biti normalne. Očito postoji klinička slika metaboličke acidoze. U stvarnosti to je kombinacija respiratorne i metaboličke acidoze. Uzroci su: poremećaj disanja zbog toksičnih doza, nakupljanje kiseline, djelomice zbog snižene renalne ekskrecije (sumporne i fosforne kiseline kao i acetilsalicilatne, mliječne, acetooctene kiseline itd.) što je posljedica poremećaja u metabolizmu ugljikohidrata. Nadalje, postoji poremećaj ravnoteže elektrolita. Nastaje težak gubitak kalija.

Simptomi akutne intoksikacije

Simptomi blaže akutne intoksikacije (200-400 µg/ml):

Osim poremećaja acido-bazne ravnoteže i ravnoteže elektrolita (npr. gubitak kalija) uočena je i hipoglikemija, kožni osip kao i gastrointestinalno krvarenje, hiperventilacija, tinitus, mučnina, povraćanje, vidni i slušni poremećaji, glavobolja, vrtoglavica i konfuznost.

U teškoj intoksikaciji (više od 400 µg/ml) mogu se javiti delirij, tremor, nedostatak zraka, izraženo znojenje, suhoća, hipertermija kao i koma.

U letalnoj intoksikaciji smrt obično nastaje kao posljedica respiratorne insuficijencije.

Simptomi predoziranja acetilsalicilatnom kiselinom također mogu uključivati:

abdominalnu bol, konvulzije, halucinacije, letargiju, plitko disanje, respiratorne i metaboličke poremećaje, poremećaje funkcije bubrega, cerebralne i pulmonalne edeme, depresiju središnjeg živčanog sustava, kardiovaskularni kolaps i zastoje disanja.

Predoziranje može biti štetno za starije bolesnike te posebno za malu djecu (terapijsko predoziranje ili česte slučajne intoksikacije mogu biti fatalne).

Liječenje intoksikacija

Mogućnosti liječenja u slučaju intoksikacije s ASK temelji se na stupnju teškoće intoksikacije kao i kliničkim simptomima intoksikacije. Oni su u skladu s uobičajenim mjerama za snižavanje resorpcije aktivne tvari uz praćenje ravnoteže vode i elektrolita kao i za poremećaj regulacije temperature i disanja. Prioritet treba dati mjerama koje ubrzavaju izlučivanje i normalizaciju acido-bazne kao i elektrolitske ravnoteže. Osim intravenskog davanja natrijevog hidrogenkarbonata i kalijevog klorida mogu se dati i diuretici. Urin treba biti lužnat kako bi se pojačala ionizacija salicilata i smanjila tubularna resorpcija.

Praćenje koncentracije u krvi (pH, pCO₂, hidrogen karbonat, kalij itd.) se jako preporučuje.

U teškim slučajevima može biti potrebno intenzivno medicinsko liječenje (alkalna forsirana diureza, hemodijaliza) te se može primijeniti diazepam u slučajevima konvulzija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici; Inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina), ATC kod: B01AC06

Antitrombotski učinak ASK temelji se na inhibiciji sinteze tromboksana A₂ u trombocitima. Ovo se postiže acetilacijom ciklooksigenaze što rezultira inhibicijom sinteze tromboksana A₂ (prostaglandin koji potpomaže agregaciju trombocita i vazokonstrikciju). Ovaj učinak je trajan i obično je održan tijekom čitavog osmodnevnog životnog vijeka trombocita.

Novije kliničke studije pokazuju da antitrombotski učinak ASK postoji već kod vrlo niskih doza.

ASK se također upotrebljava u liječenju Kawasaki-sindroma koji se rijetko javlja. Daju se odgovarajuće doze sukladno stručnoj literaturi.

Zbog inhibicije sinteze prostaglandina, ASK također pripada skupini nesteroidnih antireumatika (NSAIDs) u obliku kiseline sa analgetskim, antipiretskim i antiupalnim svojstvima.

Eksperimentalni podaci upućuju da bi ibuprofen mogao inhibirati učinak niskih doza ASK na agregaciju trombocita ako se primjenjuju istovremeno. U jednom ispitivanju kada je uzeta jednokratna doza ibuprofena od 400 mg 8 sati prije ili unutar 30 minuta nakon neposrednog otpuštanja ASK u dozi od 81 mg pojavio se sniženi učinak ASK na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita.

Ipak, limitiranost ovih podataka i nejasnoće u vezi s ekstrapolacijom *ex vivo* podataka na kliničku situaciju upućuju da se ne može donijeti čvrsti zaključak u slučaju redovite primjene ibuprofena, te da nema klinički relevantnih podataka za povremenu primjenu ibuprofena.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Prilikom primjene želučanootpornih tableta ASK se resorbira u duodenumu. Maksimalna razina u plazmi može se izmjeriti 3 sata nakon davanja.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme ovisno je o koncentraciji: postignute su vrijednosti od 49% sve do iznad 70% (ASK) kao i od 66% do 98% (salicilatna kiselina). Cardiopirin želučanootporne tablete su

bioekvivalentne s vodenom otopinom ASK dok je vrijeme poluživota produženo posebnim galenskim oblikom sa 2 na 4 sata.

Salicilna kiselina prolazi placentu i izlučuje se u majčinom mlijeku.

Biotransformacija

ASK se enzimatski hidrolizira na salicilatnu kiselinu u sluznici crijeva te najvećim dijelom u jetri. Potom se salicilatna kiselina glukuronizira u jetri.

Eliminacija

Izlučivanje salicilatne kiseline (85% s alkalnim i 10% sa kiselim urinom) i njezinih konjugata i derivata uglavnom je putem bubrega.

Starije osobe

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno kod zdravih ispitanika, prema dobi i spolu, pokazuje da se prosječni klirens salicilata, nakon pojedinačnih doza ASK od 650 mg primijenjenih intravenski ili oralno, razlikuje se kod mladih (25-40 godina) i starijih (66-89 godina) ispitanika. Razlika u prosječnom klirensu je bila značajna kod žena, dok se nije pokazala klinički značajnom kod muškaraca.

Slobodnafrakcija salicilata u plazmi povećala se značajno s dobi muškaraca i žena, no maksimalna koncentracija salicilata u plazmi se nije mijenjala s dobi.

Kada je ispitivana eliminacija acetilsalicilatne kiseline putem bubrega, rezultati su pokazali da visoke doze od 5-6 g dnevno povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline, dok doze od 1 - 2 g dnevno uzrokuju zadržavanje mokraćne kiseline.

Ispitivanja su pokazala da niske doze acetilsalicilatne kiseline značajno mijenjaju funkciju bubrega unutar jednog tjedna od početka primjene u grupi starijih bolesnika, pretežno u onih sa postojećom hipoalbuminemijom.

Prethodna ispitivanja pokazala su da niske doze ASK (75–325 mg) kod starijih osoba, čak i kratkoročno, imaju značajan utjecaj na funkciju bubrežnih tubula. Nadalje, pokazano je da se čak i pri najnižoj dozi ASK (75 mg) dnevno, primijenjenoj tijekom 1 tjedna, smanjuje klirens mokraćne kiseline i CrCl.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički rezultati su dobiveni nakon peroralne, nazalne, supkutane i intravenske primjene kod miševa, zamoraca, zečeva i pasa.

U pokusima sa kroničnim toksicitetom sa humanim terapijskim dozama ASK nisu se pojavile značajne razlike u usporedbi sa kontrolnom skupinom.

In vitro ispitivanja nisu pokazala mutageni potencijal ASK.

Pokusni na miševima i štakorima nisu pokazali kancerogeni potencijal ASK.

Reproduktivna toksikologija:

U eksperimentalnih životinja (štakor, pas) javili su se teratogeni učinci kod primjene većih doza ASK. Poremećaji implantacije embrija, embrio i feto-toksični učinci kao i poremećaji sposobnosti za učenje opisani su u potomstvu nakon prenatalnog izlaganja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

krumpirov škrob

Film ovojnica:

talk

triacetin

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1), 30 postotna disperzija.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebna mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakiranju, zaštićeno od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u blister pakiranju, u kartonskoj kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaSwiss Česka republika s.r.o.,

Jankovcova 1569/2c,

17000 Prag 7

Češka Republika

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

HR-H-099342507

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. veljače 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30. rujna 2025.