

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ANBOL CARDIO 100 mg gastrozistentna tableta

INN: acetilsalicilna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

1 gastrozistentna tableta sadrži 100 mg acetilsalicilne kiseline (listu pomoćnih supstanci vidjeti u tački 6.1).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Okrugle, bijele, bikonveksne, obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Koristi se kod odraslih osoba nakon prvog koronarnog ili cerebrovaskularnog događaja za sekundarnu profilaksu:

- infarkta miokarda,
- stabilne ili nestabilne angine,
- koronarne angioplastike,
- tranzitornog ili permanentnog ne-hemoragijskog insulta,
- smanjenje okluzije grafta nakon koronarne by-pass intervencije.

4.2. Doziranje i način primjene

Preporučena doza je 100 do 300 mg dnevno. Tablete treba progutati cijele, sa vodom, najbolje na prazan stomak, najmanje 1 sat prije jela. Gastrozistentne tablete ne treba mrviti, lomiti ili žvakati kako bi se osiguralo oslobađanje lijeka u tankom crijevu.

Zbog gastrozistentne forme lijeka, ove tablete nisu namijenjene za primjenu kod akutnog infarkta miokarda. Ipak, ukoliko ih je neophodno primijeniti u hitnim slučajevima, preporučuje se da se smrve ili sažvaću kako bi se ubrzala resorpcija aktivne supstance.

Veće doze nisu pokazale veću efikasnost a povezane su sa povećanim brojem komplikacija.

- **Pedijatrijska populacija**

Lijek ne treba primjenjivati kod djece mlađe od 16 godina sa povišenom temperaturom, gripom ili varicelom, zbog mogućnosti nastanka Rejovog sindroma (vidjeti odjeljak 4.3).

- **Pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre**

Lijek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Treba ga primjenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljak 4.4).

- **Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega**

Lijek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.3). Treba ga primjenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega pošto acetilsalicilna kiselina može povećati rizik od oštećenja bubrega i akutne bubrežne insuficijencije (vidjeti odjeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Lijek se ne smije primjenjivati u slučaju:

- preosjetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu, salicilate, nesteroidne antiinflamatorne lijekove, tartarazin (ukrštena preosjetljivost) ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1;
- astme;
- akutnog, hroničnog ili rekurentnog gastroduodenalnog ulkusa; želudačnih tegoba koje se ponavljaju;
- anamnestičkih podataka o krvarenju ili perforaciji želuca nakon primjene acetilsalicilne kiseline ili drugog lijeka iz grupe NSAID;
- oboljenja koja se manifestuju sa poremećajem koagulacije, prvenstveno hemofilija i hipoprotrombinemija;
- teškog oštećenja funkcije jetre ili bubrega;

- teškog stepena srčane slabosti;
- primjene metotreksata u dozi od 15 mg nedeljno ili više (vidjeti odjeljak 4.5);
- nazalnih polipa povezanih sa astmom, koje izaziva ili pogoršava primjena acetilsalicilne kiseline;
- djece mlađe od 16 godina, sa povišenom temperaturom, gripom ili varičelom, pošto u ovim slučajevima primjena acetilsalicilne kiseline može biti povezana sa nastankom Rejevog sindroma;
- trećeg trimestara trudnoće.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Acetilsalicilnu kiselinu treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa preosetljivošću na analgetike i antiinflamatorne lijekove, antireumatike, kao i u slučaju drugih alergija.

Antitrombotičko dejstvo acetilsalicilne kiseline traje nekoliko dana nakon primjene, tako da može povećati sklonost ka krvarenju tokom ili nakon hirurških intervencija. Zbog toga primjenu acetilsalicilne kiseline treba izbjegavati prije ili poslije vađenja zuba ili hirurške intervencije, odnosno potrebno je prekinuti sa primjenom lijeka sedam dana prije pomenutih intervencija.

Primjena nesteroidnih antiinflamatornih lijekova povezana je sa pojavom krvarenja, ulceracija i perforacija gornjih partija gastrointestinalnog trakta. Ova stanja mogu se javiti bilo kada za vrijeme terapije, bez prethodnih simptoma i kod pacijenata koji ranije nisu imali gastrointestinalne poremećaje. Rizik je veći kod primjene većih doza lijeka, kod starijih pacijenata i kod onih koji su ranije imali gastrične ulkuse, posebno ako su bili praćeni komplikacijama u smislu krvarenja ili perforacije. Pacijente treba upozoriti na rizik i poučiti ih da se obrate ljekaru u slučaju pojave melene, hematemeze, izražene astenije ili bilo kog drugog simptoma ili znaka koji bi mogli ukazati na gastrično krvarenje. U slučaju pojave ovih tegoba, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Lijek treba primjenjivati sa oprezom u slučaju istovremene primjene antikoagulanasa (vidjeti odjeljak 4.5).

Kad god je moguće treba izbjegavati istovremenu primjenu drugih lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja, posebno gastrointestinalnog trakta, kao što su kortikosteroidi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, antidepresivi iz grupe SSRI, antitrombotici i antikoagulansi. Ukoliko je istovremena primjena ipak neophodna, lijekove je potrebno primjenjivati sa oprezom a pacijente upozoriti na moguće simptome i znake (melena, hematemeza, hipotenzija, hladan znoj, bol u abdomenu, vrtoglavica) kao i na potrebu da u slučaju pojave tih tegoba odmah prekinu sa primjenom lijeka i obrate se ljekaru.

Pojedini nesteroidni antiinflamatorni lijekovi kao što su ibuprofen i naproksen, mogu umanjiti inhibitorni efekat na agregaciju trombocita. Pacijente treba upozoriti da se posavjetuju sa ljekarom ukoliko koriste acetilsalicilnu kiselinu i planiraju da koriste drugi NSAIL (videti odeljak 4.5).

Acetilsalicilna kiselina može izazvati bronhospazam, astmatični napad ili druge reakcije preosetljivosti. Faktori rizika uključuju postojeću astmu, polensku alergiju, nazalne polipe i hronično respiratorno oboljenje. Ovo se odnosi i na pacijente sa drugim alergijskim manifestacijama, kao što su kožne reakcije, svrab ili urtikarija.

Lijek treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenta sa oboljenjem bubrega ili oštećenjem kardiovaskularne cirkulacije (npr renalno vaskularno oboljenje, kongestivna srčana slabost, gubitak volumena krvi, velika hirurška intervencija, sepsa ili značajna krvarenja), pošto acetilsalicilna kiselina može povećati rizik od oštećenja funkcije bubrega i akutne bubrežne insuficijencije.

Kod pacijenata koji imaju deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), acetilsalicilna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Faktori koji mogu povećati rizik od hemolize su primjena visokih doza lijeka, povišena temperatura ili akutna infekcija.

Sem toga, lijek treba primjenjivati sa oprezom u sljedećim oboljenjima:

- oštećena funkcija jetre,
- preosjetljivost na ostale antiinflamatorne lijekove/antireumatike,
- urtikarija,
- rinitis,
- hipertenzija.

Primjenjena u niskim dozama, acetilsalicilna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline, što može izazvati napad gihta kod nekih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Lijek ne treba primjenjivati kod djece mlađe od 16 godina za povišenom temperaturom, gripom ili varičelom, jer je primjena acetilsalicilne kiseline u tim slučajevima povezana sa pojavom Rejevog sindroma (vidjeti odjeljak 4.3).

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

- *Metotreksat u dozama 15 mg nedeljno ili većim*: NSAIL smanjuju tubularnu sekreciju metotreksata što povećava njegovu koncentraciju u plazmi i posljedično njegovu toksičnost. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena NSAL sa visokim dozama metotreksata (videti odeljak 4.3). Pri primjeni doza nižih od 15 mg nedeljno takođe treba imati u vidu mogućnost interakcije, posebno kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom. U slučajevima kada je istovremena primjena neophodna, neophodno je kontrolisati krvnu sliku i funkciju bubrega, posebno prvih dana liječenja (vidjeti odeljak 4.3).
- *NSAIL*: istovremena primjena (istog dana) pojedinih NSAIL kao što su ibuprofen i naproksen, umanjuje efekat acetylsalicilne kiseline na ireverzibilnu inhibiciju trombocita. Klinički značaj ove interakcije nije potvrđen. Primjena pojedinih NSAIL kao što su ibuprofen i naproksen kod pacijenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom može ograničiti kardioprotektivni efekat acetylsalicilne kiseline (vidjeti odeljak 4.4).
- *Antikoagulansi, trombolitici i ostali inhibitori agregacije trombocita*: istovremena primjena povećava rizik od krvarenja. Ukoliko se istovremena primjena ne može izbjeći, neophodno je redovno praćenje vrijednosti INR (vidjeti odeljak 4.4).
- *Ostali NSAIL*: istovremena primjena više NSAIL povećava rizik od ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja, zbog sinergističkog efekta.
- *Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)*: istovremena primjena povećava rizik od krvarenja generalno, a posebno od krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Izbjegavati istovremenu primjenu.
- *Digoksin*: NSAIL povećavaju koncentracije digoksina u plazmi, koje mogu dostići i toksični nivo. Ne preporučuje se istovremena primjena. Ukoliko je ona ipak neophodna, neophodno je kontrolisati koncentracije digoksina uz prilagođavanje doze acetylsalicilne kiseline ili obustavu lijeka.
- *Antidiabetici kao insulin ili sulfonilurea*: istovremena primjena većih doza acetylsalicilne kiseline povećava hipoglikemijski efekat insulina i sulfonilureje.
- *Diuretici*: u kombinaciji sa većim dozama acetylsalicilne kiseline, može doći do smanjenja glomerularne filtracije uslijed smanjene sinteze prostaglandina na nivou bubrega. NSAIL mogu dovesti do akutne insuficijencije bubrega posebno kod dehidriranih pacijenata. Ukoliko se acetylsalicilna kiselina primjenjuje istovremeno sa diureticima neophodno je osigurati adekvatnu hidrataciju pacijenta i kontrolisati bubrežnu funkciju na početku liječenja.
- *Sistemski kortikosteroidi osim hidrokortizona koji se koristi kao supstituciona terapija u liječenju Adisonove bolesti*: istovremena primjena acetylsalicilne kiseline sa kortikosteroidima može povećati rizik od ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja, zbog sinergističkog efekta, tako da se ne preporučuje njihova istovremena primjena (videti odeljak 4.4).
- *ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora*: visoke doze acetylsalicilne kiseline i antagonisti angiotenzina II ispoljavaju sinergistički efekat na smanjenje glomerularne filtracije, što može biti pojačano u slučaju oslabljene bubrežne funkcije. Primjena ove kombinacije kod dehidriranih starijih pacijenata može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije putem direktnog dejstva na glomerularnu filtraciju. Preporučuje se redovno praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja kao i adekvatna hidratacija pacijenta. Sem toga, ova kombinacija može umanjiti antihipertenzivni efekat ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora, zbog inhibicije vazodilatatornih efekata prostaglandina.
- *Valproinska kiselina*: istovremena primjena acetylsalicilne i valproinske kiseline dovodi do smanjenog vezivanja za proteine plazme i inhibicije metabolizma valproinske kiseline.
- *Alkohol*: istovremena primjena alkohola sa acetylsalicilnom kiselinom povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja.
- *Urikozurici*: istovremena primjena dovodi do smanjenja urikozuričnog dejstva, kao i do smanjenja izlučivanja acetylsalicilne kiseline i povećane koncentracije u plazmi.
- *Ostali antihipertenzivi (β-blokatori)*: primena NSAIL može umanjiti antihipertenzivni efekat β-blokatora zbog inhibicije vazodilatatornog efekta prostaglandina.
- *Ciklosporin*: NSAIL mogu pojačati nefrotoksičnost ciklosporina zbog efekta na renalne prostaglandine. Preporučuje se redovna kontrola bubrežne funkcije, posebno kod starijih pacijenata.
- *Vankomicin*: acetylsalicilna kiselina povećava rizik od ototoksičnog dejstva vankomicina.
- *Interferon α*: acetylsalicilna kiselina umanjuje aktivnost interferona α.
- *Litijum*: pokazano je da NSAIL umanjuju izlučivanje litijuma, što povećava koncentraciju litijuma u krvi, ponekad do toksičnog nivoa. Ne preporučuje se istovremena primjena NSAIL i litijuma. Ukoliko je kombinacija ipak neophodna, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju litijuma uz prilagođavanje doze ili prestanak primjene acetylsalicilne kiseline.
- *Antacidi*: antacidi povećavaju alkalnost urina i time povećavaju izlučivanje acetylsalicilne kiseline putem bubrega.
- *Barbiturati*: acetylsalicilna kiselina povećava koncentraciju barbiturata u plazmi.

- *Zidovudin*: acetilsalicilna kiselina može povećati koncentraciju zidovudina u plazmi putem kompetitivne inhibicije glukuronidacije ili direktnom inhibicijom mikrozomalnog metabolizma u jetri. Prije početka primjene acetilsalicilne kiseline potrebno je obratiti posebnu pažnju na moguće interakcije, posebno u slučaju dugotrajne primjene
- *Fenitoin*: acetilsalicilna kiselina može povećati koncentraciju fenitoina u plazmi.

Interakcije sa laboratorijakim analizama:

Acetilsalicilna kiselina može izmijeniti rezultate sljedećih laboratorijskih analiza:

Krv: povišen nivo (biološki) transaminaza (ALT, AST), alkalne fosfataze, amonijaka, bilirubina, holesterola, kreatin kinaze, kreatinina, digoksina, slobodnog tiroksina, LDH, tiroksin vezujućeg globulina, mokraćne kiseline i valproinske kiseline;

Povišen nivo (analitička interfencija) glukoze, paracetamola i ukupnih proteina;

Smanjen nivo (biološki) slobodnog tiroksina, glukoze, fenitoina, TSH, TSHRH, tiroksina, triglicerida, trijodtironina, mokraćne kiseline i klirensa kreatinina;

Smanjen nivo (analitička interfencija) transaminaza (ALT), albumina, alkalne fosfataze, holesterola, kreatin kinaze, LDH i ukupnih proteina.

Urin: smanjenje (biološko) estriola;

Smanjenje (analitička interfencija) 5-hidroksiindolacetične kiseline, 4-hidroksi-3-metoksimidelične kiseline, ukupnog estrogena i glukoze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može izazvati neželjene efekte u toku trudnoće i uticati na razvoj embriona odnosno fetusa. Epidemiološke studije su pokazale da je primjena inhibitora sinteze prostaglandina u početku trudnoće povezana sa povećanim rizikom od pobačaja i malformacija. Vjeruje se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužom primenom lijeka. Nedovoljni su podaci na osnovu kojih bi se mogla potvrditi ili isključiti povezanost acetilsalicilne kiseline i pobačaja, kao i acetilsalicilne kiseline i malformacija, premda se rizik od gastroshize ne može isključiti. U meta-analizi koja je uključivala 6 kohortnih studija, 1 randomizovanu kontrolisanu studiju i 15 studija slučaj-kontrola (Kozar et al, 2002) u kojoj je analizirana povezanost malformacija i primjene acetilsalicilne kiseline u prvom trimestru trudnoće, nije zabilježen povećan rizik od malformacija (odnos rizika = 1.33 OR 95% CI: 0.94 1.89). Najveća kohortna studija (Slone, 1976), uključivala je približno 15,000 trudnica koje su koristile acetilsalicilnu kiselinu u prvom trimestru trudnoće.

Ispitivanja na životinjama potvrdila su postojanje reproduktivne toksičnosti (vidjeti odjeljak 5.3).

Acetilsalicilnu kiselinu ne treba primjenjivati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko je zaista neophodno. Ukoliko se acetilsalicilna kiselina ipak primjenjuje kod žena koje planiraju trudnoću ili su u prvom i drugom trimestru trudnoće, potrebno je primijeniti najnižu dozu u najkraćem mogućem periodu.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, zbog inhibicije sinteze prostaglandina, kod fetusa može doći do:

- kardiopulmonalne toksičnosti (sa prijevremenim zatvaranjem ductus arteriosus-a i plućnom hipertenzijom),
- oslabljene bubrežne funkcije, koja može da progredira do bubrežne insuficijencije i oligohidramniona.

Kod majke i djeteta, na kraju trudnoće, može doći do:

- mogućeg produženja vremena krvarenja, zbog antitrombotičkog efekta koji se može javiti i pri primjeni veoma niskih doza,
- inhibicije kontrakcija uterusa što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Zbog svega navedenog, primjena acetilsalicilne kiseline je kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće.

Dojenje

Salicilati i njihovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u malim količinama.

Budući da tokom povremene primjene salicilata nisu zabilježena nikakva neželjena dejstva kod odojčeta, uglavnom nije neophodno prekinuti dojenje. Ipak, ukoliko se salicilati koriste u dužem vremenskom periodu ili u visokim dozama, dojenje treba prekinuti.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Nuspojave

Neželjena desjta acetilsalicilne kiseline su obično rijetka, mada mogu biti značajna. U većini slučajeva neželjena dejstva su rezultat farmakološkog dejstva lijeka i uglavnom pogađaju digestivni sistem. Kod 5-7 % pacijenata javlja se neka od neželjenih reakcija.

Neželjene reakcije navedene u tabeli rezultat su postmarketinškog praćenja svih oblika acetilsalicilne kiseline u dozama između 81 mg i 325 mg, namijenjene kratkotrajnoj i dugotrajnoj primjeni.

Najkarakterističnije neželjene reakcije su:

Gastrointestinalni poremećaji:	Često (> 1/100 do < 1/10): - Gastrični ulkus, duodenalni ulkus, gastrointestinalno krvarenje (melena, hematemeza), abdominalni bol, dispepsija, mučnina, povraćanje
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:	Često (> 1/100 do < 1/10) - Paroksizmalni bronhijalni spazam, teška dispneja, rinitis, nazalna kongestija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	Često (> 1/100 do < 1/10) - Urtikarija, osip, angioedem
Poremećaji krvi i limfnog sistema:	Često (> 1/100 do < 1/10): - Hipoprotrombinemija (sa primjenom visokih doza)
Opšti poremećaji:	Povremeno (> 1 / 1000 do < 1/100): - Rejev sindrom (kod djece starije od 16 godina sa povišenom temperaturom, gripom ili varicelom, vidjeti odeljak 4.3)
Hepatobilijarni poremećaji:	Povremeno (> 1 / 1000 do < 1/100): - Hepatitis (posebno kod pacijenata sa juvenilnim artritismom)

Zbog inhibitornog efekta na agregaciju trombocita, acetilsalicilna kiselina može biti udružena sa povećanim rizikom od krvarenja. U slučaju krvarenja, može doći do akutne ili hronične anemije ili sideropenijske anemije, sa odgovarajućim simptomima (astenija, bledilo, hipoperfuzija). Prijavljeni su slučajevi hemolize i hemolitičke anemije kod pacijenata sa teškim oblikom deficita G6PD.

Takođe su prijavljeni slučajevi oštećene bubrežne funkcije i akutne insuficijencije bubrega.

Tokom produžene primjene doza većih nego što su doze ovog lijeka mogu se javiti:

Opšti poremećaji: glavobolja

Poremećaji nervnog sistema: vrtoglavica

Psihijatrijski poremećaji: konfuzija

Poremećaji uha i labirinta: tinitus, gluvoća

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: znojenje

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema: bubrežna insuficijencija i akutni intersticijalni nefritis

Liječenje treba odmah prekinuti u slučaju pojave gluvoće, zujanja u ušima ili vrtoglavice.

Kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na aspirin ili ostale NSAIL može doći do pojave anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije. Ovo se može desiti i kod pacijenata koji ranije nisu pokazivali znake preosetljivosti na lijekove.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine,

4.9. Predoziranje

Imajući u vidu prirodu lijeka, mogućnost predoziranja je veoma mala. Simptomi predoziranja uključuju glavobolju, vrtoglavicu, zujanje u ušima, zamućen vid, ošamućenost, preznjavanje, ubrzan dah, konfuziju, mučninu, povraćanje i povremeno dijareju.

Liječenje je simptomatsko, uključujući emezu, gastričnu lavažu i primjenu aktivnog uglja. U teškim slučajevima neophodna je intravenska primjena odgovarajuće količine fiziološkog rastvora. Hemodijaliza kod odraslih i starije djece, kao i peritonealna dijaliza kod beba. U slučaju sumnje na predoziranje, pacijenta treba zadržati na opservaciji tokom najmanje 24 sata, pošto u toku prvih nekoliko sati simptomi ne moraju biti prisutni, niti nivo salicilata u krvi povišen.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antitrombotička sredstva, inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

Anatomsko terapijska klasifikacija („ATC“): B01AC06

Acetilsalicilna kiselina ima izraženo i ireverzibilno inhibitorno delovanje na agregaciju trombocita. Inhibicija ciklooksigenaze je naročito izražena u trombocitima budući da oni ne mogu da vrše ponovnu sintezu ovog enzima. Moguće je da acetilsalicilna kiselina ispoljava i druga inhibitorna dejstva na trombocite.

Acetilsalicilna kiselina, kao i drugi salicilati, pripada grupi kiselih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova sa antiinflamatornim i analgetskim svojstvima. Acetilsalicilna kiselina, estar salicilne kiseline, ima analgetsko, antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo. Mehanizam dejstva zasniva se na inhibiciji ciklooksigenaze i posljedično prostanoida: prostaglandina E₂, prostaglandina I₂ i tromboksana A₂.

Eksperimentalni podaci ukazuju da istovremeno primjenjen ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita koju izaziva acetilsalicilna kiselina u niskim dozama. U jednoj studiji u kojoj je ibuprofen u dozi od 400 mg primjenjen 8 sati prije ili 30 minuta poslije acetilsalicilne kiseline u dozi od 81 mg (oblik sa trenutnim oslobađanjem) uočen je uticaj na formiranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Ipak, značaj ovih podataka je ograničen i nije sigurno da li se oni mogu ekstrapolirati na kliničku praksu. Nema jasnih zaključaka u pogledu redovne primjene ibuprofena. Ne očekuje se bilo kakav klinički značajan efekat pri povremenoj primjeni ibuprofena.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Nakon oralne primjene, acetilsalicilna kiselina se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Tokom i nakon resorpcije, acetilsalicilna kiselina se pretvara u svoj glavni metabolit, salicilnu kiselinu.

Zahvaljujući gastrozistentnom filmu kod ovih tableta, acetilsalicilna kiselina se ne oslobađa u želucu već u tankom crijevu. Zbog toga se C_{max} postiže nakon 2 do 7 sati, odloženo u odnosu na tablete sa trenutnim oslobađanjem.

Istovremeno uzimanje hrane dovodi do odložene ali potpune resorpcije acetilsalicilne kiseline, što ukazuje da hrana utiče na brzinu ali ne i na stepen resorpcije. Inhibitorni efekti na agregaciju trombocita povezani su sa ukupnom izloženosti acetilsalicilnoj kiselini tako da odložena resorpcija acetilsalicilne kiseline nije klinički značajna pri dugotrajnoj primjeni niskih doza, u smislu ostvarivanja adekvatne inhibicije agregacije trombocita. Ipak, kako bi se u potpunosti osigurao povoljan efekat gastrozistentne formulacije, tablete treba uzeti sa dovoljnom količinom vode, najbolje na prazan stomak, najmanje jedan sat prije jela (vidjeti odjeljak 4.2).

Distribucija

Acetilsalicilna i salicilna kiselina se u značajnoj mjeri vezuju za proteine plazme i brzo distribuiraju po cijelom tijelu. Salicilna kiselina prolazi placentu i izlučuje se u majčino mlijeko (videti odjeljak 4.6).

Metabolizam

Acetilsalicilna kiselina se metaboliše u svoj glavni metabolit, salicilnu kiselinu. Acetil grupa acetilsalicilne kiseline počinje da se hidrolitički odvaja već prilikom prolaska kroz gastrointestinalnu mukozu, iako se ovaj proces najvećim dijelom odvija u jetri. Glavni metabolit (salicilna kiselina) se

uglavnom eliminiše putem metabolizma u jetri. Njeni metaboliti su salicilurinska kiselina, salicilni fenolglukuronid, salicilni glukuronid, gentizična kiselina i gentizurična kiselina.

Eliminacija

Kinetika eliminacije salicilne kiseline je dozno zavisna, pošto je metabolizam ograničen kapacitetom enzima jetre. Poluvrijeme eliminacije zbog toga varira od 2-3 sata nakon unosa malih doza do približno 15 sati nakon uzimanja velikih doza. Salicilna kiselina i njeni metaboliti se izlučuju uglavnom preko bubrega. Dostupni farmakokinetički podaci ne ukazuju na značajne devijacije u proporcionalnosti doza 100 mg do 500 mg. Nakon primjene acetilsalicilne kiseline, salicilna kiselina se detektuje u cerebrospinalnoj tečnosti i sinovijumu.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Salicilati pokazuju teratogeni efekat kod različitih životinjskih vrsta. Objavljeni su podaci koji ukazuju na promjene u implantaciji embriona, embriotoksične i fetotoksične efekte kao i poremećaj učenja kod mladunaca životinja koji su tokom prenatalnog perioda bili izloženi salicilatima.

Akutna toksičnost

Doze jednake ili veće od 10 grama acetilsalicilne kiseline kod odraslih, odnosno 4 grama kod mladunaca mogu biti letalne. Smrt nastupa zbog respiratornog zastoja. Koncentracije salicilne kiseline od 300-350 µg/ml u plazmi mogu izazvati toksične simptome, dok doze od 400-500 µg/ml mogu dovesti do komatoznog stanja.

Hronična toksičnost

Acetilsalicilna kiselina i njen metabolit, salicilna kiselina, imaju lokalno iritantno dejstvo na mukozne membrane. U slučaju postojanja ulkusa u GIT-u, zbog veće sklonosti ka krvarenju postoji rizik od teškog krvarenja. Sem toga, kod eksperimentalnih životinja nakon akutne i hronične primjene visokih doza acetilsalicilne kiseline zapaženo je i oštećenje bubrega.

Mutageni i kancerogeni potencijal

Preklinički podaci ne pokazuju postojanje posebnog rizika po ljude na osnovu sprovedenih studija mutagenog i kancerogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro:

celuloza, prašak;
preželatinizirani škrob, kukuruzni.

Film omotač:

Acryl -Eze Clear (93F19255);
voda, prečišćena.

Sadržaj Acryl -Eze Clear (93F19255):

metakrilna kiselina, kopolimer tipa C;
talk;
makrogol 8 000;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
natrijum-hidrogenkarbonat;
natrijum- laurilsulfat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 (četiri) godine.

Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

U složivoj kartonskoj kutiji nalaze se 2 blistera od PVC/Al trake sa po 15 gastrozistentnih tableta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač

Farmalider S.A.,
C/ Aragoneses, 2, Alcobendas,
28108 Madrid, Španija

Toll Manufacturing Services S.L.,
C/ Aragoneses, 2, Alcobendas,
20108 Madrid, Španija

Laboratorios Medicamentos Internacionales S.A.,
C/ Solana, 26, Torrejón de Ardoz,
28850 Madrid, Španija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENIKA d.o.o.,
Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ANBOL CARDIO 100 mg gastrozistentna tableta . 04-07.3-1-7802/20 od 23.06.2021.