

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Midol[®], 75 mg, gastrozistentne tablete
Midol[®], 100 mg, gastrozistentne tablete
INN: acetilsalicilna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Midol, 75 mg, gastrozistentne tablete
Jedna gastrozistentna tableta sadrži 75 mg acetilsalicilne kiseline.

Midol, 100 mg, gastrozistentne tablete
Jedna gastrozistentna tableta sadrži 100 mg acetilsalicilne kiseline.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.
Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sekundarna profilaksa cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih trombotičkih oboljenja i nakon *by-pass* hirurgije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

U terapiji kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih oboljenja:

Pre prve primene leka u navedenim indikacijama, neophodno je konsultovati lekara. Uobičajena doza, za dugotrajnu upotrebu je 75–150 mg jednom dnevno. U pojedinim slučajevima veća doza može biti odgovarajuća, posebno za kratkotrajnu terapiju po savetu lekara i do 300 mg dnevno. Uopšteno, acetilsalicilna kiselina treba da se koristi sa oprezom kod starijih pacijenata koji su podložniji nastanku neželjenih događaja. Uobičajena doza za odrasle se preporučuje kod pacijenata koji nemaju teško oštećenje funkcije bubrega ili jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapiju treba kontrolisati u redovnim vremenskim intervalima.

Antitrombotičko dejstvo:

Za antitrombotičko dejstvo uobičajeno se primenjuje 150 mg u vreme postavljanja dijagnoze, a nakon toga 75 mg. Tablete koje se uzimaju u vreme postavljanja dijagnoze treba da se sažvaću kako bi se brže resorbovale.

Pedijatrijska populacija

Lek se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 16 godina, osim ukoliko nije indikovano (npr. kod Kavasakijeve bolesti). Videti odeljak 4.4.

Način primene:

Lek Midol je namenjen za oralnu upotrebu. Gastrozistentne tablete treba uzimati po mogućnosti pre obroka, uz dosta tečnosti.

4.3. Kontraindikacije

Acetilsalicilna kiselina ne sme se koristiti u sledećim slučajevima:

- preosetljivost na acetilsalicilnu kiselinu, salicilate, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- ranije prisutni astmatični napadi koje je prouzrokovala primena salicilata ili supstanci koje imaju slično dejstvo (prvenstveno nesteroidni antiinflamatorni lekovi);
- aktivnih ulkusa gastrointestinalnog trakta;
- hemoragijske dijateze;
- teška oštećenja funkcije bubrega;
- teška oštećenja funkcije jetre;
- teška srčana insuficijencija;
- kombinacije sa metotreksatom u dozama od 15 mg nedeljno ili većim (*videti odeljak 4.5*);
- poslednjeg trimestra trudnoće (*videti odeljak 4.6*);
- kod dece mlađe od 16 godina (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Midol, gastrozistentne tablete nije pogodan za ublažavanje bola, niti za snižavanje povišene telesne temperature kod prehlade i gripa.

U sledećim slučajevima acetilsalicilnu kiselinu bi trebalo koristiti uz poseban oprez:

- ako postoji preosetljivost na analgetike / antiinflamatorne lekove / antireumatike i kod postojanja drugih alergija,
- ako postoji anamneza gastrointestinalnih ulkusa, uključujući hronične ili rekurentne ulkuse, ili ranije prisutnih gastrointestinalnih krvarenja,
- ako se istovremeno koristi terapija antikoagulansima (*videti odeljak 4.5*),
- kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata sa oštećenjem kardiovaskularne cirkulacije (npr. renalna vaskularna bolest, kongestivna srčana insuficijencija, deplecija volumena krvi, velike operacije, sepsa, ili veliki hemoragijski događaji), kod kojih acetilsalicilna kiselina može dodatno povećati rizik od oštećenja funkcije bubrega i akutne bubrežne insuficijencije,
- kod pacijenata koji pate od teškog nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), acetilsalicilna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Faktori koji mogu povećati rizik od hemolize su npr. primenjena velika doza leka, groznica ili akutna infekcija,
- ako je oštećena hepatička funkcija,
- metamizol i neki nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), kao što su ibuprofen i naproksen, mogu da ometaju inhibitorno dejstvo acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Pacijente treba savetovati da konsultuju svog lekara ukoliko im je propisana terapija acetilsalicilnom kiselinom, a planiraju da uzmu metamizol ili neki nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) (*videti odeljak 4.5*).
- Acetilsalicilna kiselina može da prouzrokuje bronhospazam i da prouzrokuje napade astme ili neku drugu reakciju preosetljivosti. Faktori rizika su već postojeća astma, polenska alergija, polipi u nosu ili hronično respiratorno oboljenje. Ovo se takođe odnosi i na pacijente koji ispoljavaju alergijske reakcije (npr. reakcije na koži, svrab, urtikarija) na ostale supstance.
- Usled svog inhibitornog dejstva na agregaciju trombocita koje traje nekoliko dana posle uzimanja, acetilsalicilna kiselina može prouzrokovati tendenciju ka povećanom krvarenju tokom operacija i nakon njih (uključujući manje operacije, npr. vađenje zuba).
- Kada se daju manje doze, jer acetilsalicilna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. Ovo može prouzrokovati napade gihta kod predisponiranih pacijenata.

- Pedijatrijska populacija

Kod dece i adolescenata u slučaju virusnih infekcija, sa ili bez povišene telesne temperature, ne treba koristiti lekove koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu bez savetovanja sa lekarom. Kod određenih virusnih bolesti, naročito onih uzrokovanih virusom influence tipa A, virusom influence tipa B i u slučaju varicela, postoji rizik od razvoja Reye-ovog sindroma, vrlo retke, ali potencijalno životno ugrožavajuće bolesti koja zahteva hitnu medicinsku intervenciju. Rizik može biti veći ukoliko se acetilsalicilna kiselina daje istovremeno uz drugu terapiju, međutim, nije dokazana uzročno-posledična veza. Ukoliko se kod takvih bolesti pojavi uporno povraćanje, to može biti znak Reye-ovog sindroma.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po gastrozistentnoj tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje su kontraindikovane

Metotreksat primenjen u dozama od 15 mg nedeljno ili većim:

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (uopšteno, antiinflamatorni lekovi smanjuju bubrežni klirens metotreksata i salicilati istiskuju metotreksat iz veze sa proteinima plazme) (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza pri korišćenju:

Metotreksat primenjen u dozama manjim od 15 mg nedeljno:

Povećana hematološka toksičnost metotreksata (uopšteno, antiinflamatorni lekovi smanjuju bubrežni klirens metotreksata i salicilati istiskuju metotreksat iz veze sa proteinima plazme).

NSAIL:

Primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kao što su ibuprofen i naproksen, može da ometa ireverzibilnu inhibiciju agregacije trombocita izazvanu acetilsalicilnom kiselinom. Klinička relevantnost ove interakcije nije poznata. Lečenje nekim NSAIL kao što su ibuprofen ili naproksen, kod pacijenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom može ograničiti kardioprotektivno dejstvo acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 4.4).

Metamizol:

Metamizol može smanjiti dejstvo acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se uzimaju istovremeno. Stoga, ovu kombinaciju treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline u cilju kardioprotekcije.

Antikoagulansi, trombolitici / ostali inhibitori agregacije trombocita / hemostaze:

Povećan rizik od krvarenja.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi:

Povećan je rizik od pojave ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja usled sinergističkog dejstva.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI):

Povećan rizik od pojave krvarenja u gornjem delu gastrointestinalnog trakta verovatno usled sinergističkog dejstva.

Digoksin:

Koncentracije digoksina u plazmi su povećane usled smanjenog renalnog izlučivanja.

Antidijabetici, npr. insulin, sulfonilurea u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom u većim dozama:

Povećano hipoglikemijsko dejstvo kod korišćenja većih doza acetilsalicilne kiseline zbog samog hipoglikemijskog efekta acetilsalicilne kiseline i zbog istiskivanja sulfoniluree sa mesta vezivanja za proteine plazme.

Diuretici u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom koja se koristi u većim dozama:

Smanjena glomerularna filtracija usled smanjene renalne sinteze prostaglandina.

Sistemiški glukokortikosteroidi, osim hidrokortizona, koji se koriste kao supstituciona terapija kod Addison-ove bolesti:

Tokom terapije kortikosteroidima smanjene su koncentracije salicilata u krvi zbog povećane eliminacije salicilata uzrokovane kortikosteroidima i povećan je rizik od predoziranja salicilatima posle završetka ove terapije.

Istovremena primena može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja i ulceracija.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom koja se koristi u većim dozama:

Smanjena glomerularna filtracija zbog inhibicije vazodilatornih prostaglandina. Takođe, smanjeno je antihipertenzivno dejstvo.

Valproinska kiselina:

Povećana toksičnost valproinske kiseline usled istiskivanja sa mesta vezivanja na proteinima.

Alkohol:

Povećano oštećenje gastrointestinalne mukoze i produženo vreme krvarenja usled aditivnog dejstva acetilsalicilne kiseline i alkohola.

Urikozurici kao što je benzbromaron, probenecid:

Smanjeno urikozurično dejstvo (kompeticija na nivou renalne tubularne eliminacije mokraćne kiseline).

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno uticati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i *gastroshize* nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1% na približno 1,5%. Pretpostavlja se da se ovaj rizik povećava sa povećanjem doze i trajanja terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je dovela do povećanog pre- i postimplantacionog gubitka ploda i embriofetalne smrtnosti. Dodatno, povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, je prijavljena kod životinja kada su primenjivani inhibitori sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Na osnovu raspoloživih podataka ne može se ustanoviti povezanost između upotrebe acetilsalicilne kiseline i povećanog rizika od pobačaja. Po pitanju malformacija raspoloživi epidemiološki podaci za acetilsalicilnu kiselinu nisu dosledni, ali se povećani rizik od nastanka *gastroshize* ne može isključiti. Prospektivna studija u kojoj je oko 14800 parova majka-dete bilo izloženo acetilsalicilnoj kiselini tokom perioda rane trudnoće (od 1. do 4. meseca) nije ukazala na povezanost primene acetilsalicilne kiseline sa povećanom stopom pojave malformacija.

Od 20. nedelje trudnoće i nadalje, upotreba leka Midol može da dovede do nastanka oligohidramniona, usled fetalne renalne disfunkcije. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon

prekida terapije. Dodatno, prijavljeni su slučajevi konstrikcije *ductus arteriosus*-a nakon primene terapije u drugom trimestru trudnoće, od kojih se većina povukla nakon prekida terapije.

Stoga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, lek Midol ne treba primenjivati, izuzev ukoliko je to zaista neophodno. Ukoliko se lek Midol primenjuje kod žena koje planiraju trudnoću, ili u periodu prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primeniti najmanju moguću dozu, a trajanje terapije treba da bude najkraće moguće. Treba razmotriti prenatalni monitoring oligohidroamniona i konstrikcije *ductus arteriosus*-a nakon primene leka Midol tokom nekoliko dana, počevši od 20. gestacijske nedelje i nadalje. U slučaju pojave oligohidramniona i konstrikcije *ductus arteriosus*-a, primenu leka Midol treba obustaviti.

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

fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prevremena konstrikcija/zatvaranje *ductus arteriosus*-a i plućna hipertenzija),
- bubrežnoj disfunkciji (videti u prethodnom tekstu),

majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- produženom krvarenju, antiagregacijski efekat koji se može ispoljiti i pri veoma malim dozama,
- inhibiciji kontrakcija uterusa, što može dovesti do odlaganja ili prolongiranja porođaja.

Posledično, upotreba leka Midol je kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Salicilati i njegovi metaboliti prelaze u majčino mleko u malim količinama.

Kod odojčadi čije su majke povremeno uzimale acetilsalicilnu kiselinu do sada nisu primećena neželjena dejstva, stoga obično nije neophodno prekinuti dojenje. Ipak, majke koje acetilsalicilnu kiselinu uzimaju redovno ili u velikim dozama moraju rano prestati sa dojenjem.

Plodnost

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze / prostaglandina mogu dovesti do poremećaja plodnosti kod žena zbog uticaja na ovulaciju. Ovaj poremećaj je reverzibilan nakon prestanka lečenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Midol nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može uzrokovati neželjene reakcije, iako se one neće pojaviti kod svih pacijenata. Neželjene reakcije u Tabeli 1 su navedene prema klasi sistema organa (MedDRA) i učestalosti: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: Neželjene reakcije zabeležene u studiji ARRIVE* ili tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata lečenih acetilsalicilnom kiselinom

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznate učestalosti
----------------------	-------	-----------	-------	-----------------------

Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija izazvana deficijencijom gvožđa ^a	Hemoragijska anemija	Hemoliza ^b , Hemolitička anemija ^b
Poremećaji imunskog sistema		Hipersenzitivnost, Hipersenzitivnost na lek, Alergijski edem i angioedem	Anafilaktička reakcija	Anafilaktički šok
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Cerebralna i intrakranijalna hemoragija ^c		
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus			
Kardiološki poremećaji				Kardio-respiratorni distress sindrom ^d
Vaskularni poremećaji		Hematom	Hemoragija, Hemoragija u mišićima	Hemoragija usled operacije
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Epistaksa, Rinitis	Nazalna kongestija		Respiratorna bolest izazvana acetilsalicilnom kiselinom
Gastrointestinalni poremećaji	Dispepsija, Bol u gastrointestinalnom traktu i abdomenu, Inflamacija u gastrointestinalnom traktu, gastrointestinalna hemoragija ^c	Krvarenje desni, Gastrointestinalna erozija i ulkus	Perforacija gastrointestinalnog ulkusa	Intestinalna striktura nalik dijafragmi (engl. <i>intestinal diaphragm disease</i>)
Hepatobilijarni poremećaji		Poremećaji funkcije jetre	Povećane vrednosti transaminaza jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, Pruritus	Urtikarija		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Urogenitalna hemoragija		Poremećaj funkcije bubrega ^e , Akutna bubrežna insuficijencija ^e	
Povrede, trovanja i hirurške i medicinske procedure	Videti odeljak 4.9 <i>Predoziranje</i>			

*ARRIVE je kliničko ispitivanje sa 6270 ispitanika u grupi koja je uzimala 100 mg acetilsalicilne kiseline i 6276 ispitanika u grupi koja je uzimala placebo. Prosečno trajanje izloženosti acetilsalicilnoj kiselini bilo je 5 godina, sa rasponom od 0 do 7 godina.

^a U kontekstu krvarenja

^b U kontekstu teških oblika nedostatka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)

^c LT/fatalni slučajevi prijavljeni su kod acetilsalicilne kiseline i placeba sa istom učestalošću, <0,1%

^d U kontekstu teških alergijskih reakcija

^e Kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Toksičnost salicilata (>100 mg/kg dnevno tokom 2 dana može dovesti do toksičnosti) može nastati usled hroničnog, terapijski stečenog trovanja i akutnih trovanja koja mogu biti životno ugrožavajuća (prekomerne doze), a obuhvataju sve od slučajnih trovanja kod dece do namernih trovanja.

Hronično trovanje salicilatima može biti neprimetno, jer su simptomi i znaci nespecifični. Blago hronično trovanje salicilatima, ili salicilizam, obično se dešava tek posle ponovljene upotrebe velikih doza. Simptomi uključuju ošamućenost, vrtoglavicu, tinitus, oštećenje sluha, prenožavanje, mučninu i povraćanje, glavobolju i konfuziju, a mogu se kontrolisati smanjenjem doze. Do tinitusa može doći pri koncentracijama u plazmi od 150 do 300 mikrograma/mL. Ozbiljnija neželjena dejstva dešavaju se pri koncentracijama većim od 300 mikrograma/mL.

Osnovna karakteristika **akutnog trovanja** je teško poremećena acido-bazna ravnoteža, koja varira u zavisnosti od starosti pacijenta i težine trovanja. Kod dece se najčešće javlja metabolička acidoza. Težina trovanja ne može se proceniti samo na osnovu koncentracije u plazmi. Resorpcija acetilsalicilne kiseline može biti odložena usled smanjenog gastričkog pražnjenja, formiranja konkremenata u stomaku, ili usled uzimanja gastrozistentnih preparata. Postupanje u slučaju trovanja acetilsalicilnom kiselinom određuje se na osnovu njegovog obima, faze i kliničkih simptoma i u skladu sa standardnim tehnikama postupanja u slučaju trovanja. Prevashodne mere trebalo bi da budu ubrzano izlučivanje leka, kao i uspostavljanje elektrolitnog i acido-baznog balansa.

Usled složenih patofizioloških uticaja trovanja salicilatima, znaci i simptomi/nalazi ispitivanja mogu uključiti sledeće:

<i>Znaci i simptomi</i>	<i>Nalazi ispitivanja</i>	<i>Terapijske mere</i>
Blago do umereno trovanje		ispiranje želuca, ponovljeno davanje aktivnog uglja, forsirana alkalna diureza
Tahipneja, hiperventilacija, respiratorna alkalozna	alkalemija, alkalurija	kontrolisanje tečnosti i elektrolita
Dijaforeza		
Mučnina, povraćanje		
Umereno do teško trovanje		ispiranje želuca, ponovljena primena aktivnog uglja, forsirana alkalna diureza, hemodijaliza u težim slučajevima
Respiratorna alkalozna sa kompenzujućom metaboličkom acidozom	acidemija, acidurija	kontrolisanje tečnosti i elektrolita.
Hiperpireksija		kontrolisanje tečnosti i elektrolita
Respiratorni: kreću se od hiperventilacije, nekardiogenog pulmonalnog edema do prestanka disanja, asfiksije		
Kardiovaskularni: kreću se od disritmije, hipotenzije do kardiovaskularnog zastoja	npr. krvni pritisak, promene na EKG-u	
Gubitak tečnosti i elektrolita: dehidracija, oligurija do otkazivanja bubrega	npr. hipokalemija, hipernatremija, hiponatremija, izmenjena bubrežna funkcija	kontrolisanje tečnosti i elektrolita
Poremećaj metabolizma glukoze, ketoza	hiperglikemija, hipoglikemija (naročito kod dece); Povećane vrednosti ketona	
Tinitus, gluvoća		
Gastrointestinalni: gastrointestinalno krvarenje		
Hematološki: kreću se od inhibicije trombocita do koagulopatije	npr. produženje PT, hipoprotrombinemija	
Neurološki: toksična encefalopatija i depresija centralnog nervnog sistema sa manifestacijama koje se kreću od letargije, konfuzije do kome i konvulzija		

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva; inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin

ATC šifra: B01AC06

Antitrombocitni efekat acetilsalicilne kiseline u velikoj meri ne zavisi od sistemske bioraspoloživosti i trajanje efekta nije u korelaciji sa prisustvom intaktne salicilne kiseline u cirkulaciji. Smatra se da je antitrombocitna

aktivnost većinom presistemska, udružena sa acetilacijom ciklooksigenaze u trombocitima u portnoj cirkulaciji.

Acetilsalicilna kiselina ireverzibilno vrši acetilaciju ciklooksigenaze trombocita, na taj način inhibirajući biosintezu tromboksana, snažnog vazokonstriktora i induktora agregacije trombocita. Takođe inhibira aktivnost ciklooksigenaze u vaskularnom endotelu, na taj način sprečavajući sintezu prostaciklina, snažnog vazodilatatora i inhibitora agregacije trombocita.

Zato, s obzirom da je endotelna ćelija sposobna da ponovo sintetiše ciklooksigenazu, dok trombocit nije, efekat na tromboksan duže traje.

Zbog male doze acetilsalicilne kiseline u obliku gastrozistentne tablete, acetilsalicilna kiselina se sporo otpušta u portnu cirkulaciju i u jetri dolazi do deacetilacije u inaktivne salicilate pre ulaska u sistemsku cirkulaciju. Pretpostavlja se da su trombociti prolaskom kroz portnu cirkulaciju izloženi acetilsalicilnoj kiselini u koncentracijama dovoljnim za postizanje efektivne inhibicije tromboksana, dok uticaja na sistemsku sintezu prostacilina praktično nema.

Eksperimentalni podaci sugerišu da ibuprofen može da inhibira efekat male doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita ukoliko se istovremeno primenjuju. U jednoj studiji, kada je pojedinačna doza ibuprofena od 400 mg uzeta tokom 8 sati pre ili tokom 30 minuta nakon primene acetilsalicilne kiseline u dozi od 81 mg i u farmaceutskom obliku sa trenutnim oslobađanjem, javio se smanjen efekat acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Ipak, ograničenost ovih podataka i nepouzdanost ekstrapolacije *ex-vivo* podataka na kliničke situacije implicira da se ne mogu doneti sigurni zaključci o redovnoj upotrebi ibuprofena, kao ni da bi u slučaju povremene upotrebe ibuprofena došlo do klinički značajnog efekta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Acetilsalicilna kiselina se brzo resorbuje nakon oralne primene lekova sa trenutnim oslobađanjem, sa delimičnom hidrolizom u salicilate pre resorpcije. Resorpcija je odložena u prisustvu hrane i smanjena kod ljudi koji imaju napade migrene.

Resorpcija je brža kod pacijenata sa ahlorhidrijom i takođe nakon primene polisorbata i antacida. Koncentracije leka u plazmi rastu disproporcijalno u odnosu na dozu, npr. doza od 325 mg sa poluvremenom eliminacije od 2 - 3 sata i veće doze pokazuju manje koncentracije u plazmi u prisustvu povećanog poluvremena eliminacije zbog disproporcijalnog porasta volumena distribucije.

Acetilsalicilna kiselina je nađena u pljuvački, mleku, plazmi i sinovijalnoj tečnosti u koncentracijama manjim od onih u krvi i prolazi kroz placentu. Vezivanje salicilata za proteine plazme je u velikom stepenu. Acetilsalicilna kiselina se za proteine plazme vezuje u manjoj meri. U krvi, dolazi do brze hidrolize na salicilnu kiselinu, dok konjugacijom sa glukuronskom kiselinom/glicinom nastaje glukuronid i saliciluronska kiselina. Salicilati se resorbuju u bubrežnim tubulima u kiselom urinu, pa alkalizacijom urina dolazi do pojačanog stepena izlučivanja; 85% doze se izlučuje kao slobodni salicilat.

Apsolutna bioraspoloživost acetilsalicilne kiseline iz gastrozistentnih tableta (u poređenju sa intravenski primenjenom acetilsalicilnom kiselinom) je približno 25%.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Nema prekliničkih podataka koje bi lekaru bile od značaja i koje bi trebalo da se dodaju informacijama već pomenutim u drugim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, prašak
Skrob, preželatinizovan
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Stearinska kiselina.

Film (obloga) tablete:

Metakrilna kiselina - etilakrilat kopolimer (1:1), disperzija 30%
Trietilcitrat
Talk
Simetikon emulzija (sadrži benzojevu kiselinu).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 gastrotezistentnih tableta (ukupno 30 gastrotezistentnih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

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

Midol, 75 mg, gastrotezistentne tablete:
Broj poslednje obnove dozvole: 000454938 2023

Midol, 100 mg, gastrotezistentne tablete:
Broj poslednje obnove dozvole: 000457376 2023

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

Midol, 75 mg, gastrotezistentne tablete:
Datum prve dozvole: 12.03.2019.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.09.2024.

Midol, 100 mg, gastrozistentne tablete:

Datum prve dozvole: 30.08.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.