

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Andol C 500 mg/250 mg šumeće tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna šumeća tableta sadrži 500 mg acetilsalicilatne kiseline i 250 mg askorbatne kiseline (vitamin C).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna šumeća tableta sadrži 16,57 mmol (tj. 381,04 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta

Okrugle, bijele tablete glatke površine, s urezom s jedne strane, promjera 22 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Andol C šumeće tablete namijenjene su za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blagih do umjerenih bolova uključujući glavobolju, zubobolju, grlobolju uslijed prehlade, menstrualne bolove te bolove u mišićima i zglobovima. Za ublažavanje bolova i sniženje vrućice kod prehlade i gripe.

Lijek je indiciran u odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina

Uobičajena pojedinačna doza je 1 do 2 tablete (500 – 1000 mg acetilsalicilatne kiseline i 250 – 500 mg askorbatne kiseline), a može se ponavljati svakih 4 do 6 sati do najveće ukupne dnevne doze od 8 tableta (4 grama acetilsalicilatne kiseline i 2 grama askorbatne kiseline).

Andol C šumeće tablete nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 16 godina, osim ako nije posebno indicirano.

Stariji bolesnici (osobe od 65 godina i stariji)

Uobičajena je pojedinačna doza od 1 tablete (500 mg acetilsalicilatne kiseline i 250 mg askorbatne kiseline), a može se ponavljati svakih 4 do 6 sati.

Najveća dnevna doza je 4 tablete.

Bolesnici sa zatajenjem jetre:

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Preporučuje se smanjenje doze ili poduljenje intervala doziranja. Acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s teškim zatajenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Bolesnici sa zatajenjem bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom:

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom (vidjeti dio 4.4). Preporučeno je smanjenje doze ili produljenje intervala doziranja. Acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega ili teškim nekontroliranim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Kroz usta.

Andol C šumeću tabletu treba otopiti u 1 dl vode te svježe pripravljenu otopinu popiti. Lijek se ne smije uzimati natašte.

Trajanje primjene

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

4.3. Kontraindikacije

Andol C šumeće tablete kontraindicirane su u bolesnika:

- s poznatom preosjetljivošću na acetilsalicilatnu kiselinu, askorbatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- s poznatom preosjetljivošću na druge nesteroidne protuupalne lijekove (astmatski napad, kožne promjene, angioedem)
- s aktivnim ulkusom želuca i/ili dvanaesnika
- s aktivnim krvarenjem u probavnom sustavu
- s povećanom sklonošću krvarenju (hemoragična dijateza, hemofilija i srodne bolesti)
- u zadnjem trimestru trudnoće
- koji se liječe metotreksatom u dozi od 15 mg/tjedan ili više (vidjeti dio 4.5.).
- kod teškog zatajenja bubrega, jetre ili srca
- u djece mlađe od 16 godina

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oprez pri primjeni Andola C šumećih tableta i razmatranje mogućih rizika u odnosu na korist potreban je (uz lječničku preporuku):

- u djece i adoleescenata kod liječenja virusnih infekcija s ili bez vrućice (naročito kod infekcije virusom gripe ili vodenih kozica (moguć je nastanak Reyeovog sindroma);
- u bolesnika koji se liječe antikoagulansima (rizik za povećanu sklonost krvarenju) (vidjeti dio 4.5.);
- u bolesnika s ulkusnom bolešću u anamnezi (rizik egzacerbacije bolesti), ukoliko se pojavi ulkus ili krvarenje u probavnom sustavu, potrebno je prekinuti liječenje. Potrebna je primjena opreza 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);
- u dehidriranih bolesnika (rizik zadržavanja vode i soli i oštećenja bubrežne funkcije),
- u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jetre - primjena je kontraindicirana kod teškog oštećenja funkcije jetre. U bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenje funkcije jetre, potrebno je redovito provoditi testove jetrene funkcije; ili kardiovaskularne cirkulacije - (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);
- u bolesnika s astmom, alergijskim rinokonjunktivitisom (senzonskim ili cjelogodišnjim), nosnom polipozom, kroničnom idiopatskom uritikarijom ili drugim oblicima preosjetljivosti (rizik reakcija preosjetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu);
- u bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraćne kiseline (rizik nastanka uloga).

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

Acetilsalicilatna kiselina smanjuje agregaciju trombocita i može prouzročiti produljeno krvarenje i nakon manjih zahvata, npr. ekstrakcije zuba. Uporabu Andola C šumećih tableta treba prekinuti najmanje 5 dana prije kirurških zahvata.

Oprez je potreban i u bolesnika s hiperoksalurijom ili bubrežnim kamencima u anamnezi (vitamin C može pojačati izlučivanje oksalata), nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, hemokromatozom, talasemijom i sideroplastičnom anemijom.

Andol C šumeće tablete nisu za redovitu primjenu, te nisu namijenjene za prevenciju kardiovaskularnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Postoji moguća povezanost primjene acetilsalicilatne kiseline i Reyeovog sindroma kada se primjenjuje kod djece. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest koja zahvaća mozak i jetru, a može biti smrtonosna. Zato se acetilsalicilatna kiselina ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 16 godina, osim ako nije posebno indicirano (npr. Kawasakijska bolest).

“Ovaj lijek sadrži 381,04 mg natrija po jednoj šumećoj tableti što odgovara 19,05 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija koje su kontraindicirane (vidjeti dio 4.3)

Metotreksat (>15 mg/tjedan)

Kombinirani lijekovi, metotreksat i acetilsalicilatna kiselina, povećavaju hematološku toksičnost metotreksata jer acetilsalicilatna kiselina smanjuje bubrežni klirens metotreksata. Stoga je istovremena primjena metotreksata (u dozama > 15 mg tjedno) s Andol C tabletama kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uzimanju

Alkohol oštećuje želučanu sluznicu i povećava rizik oštećenja sluznice acetilsalicilatnom kiselinom.

Treba izbjegavati konzumaciju alkohola tijekom liječenja s Andolom C šumećim tabletama.

Glukokortikoidi pojačavaju eliminaciju acetilsalicilatne kiseline. Zbog toga je katkad potrebno povećati dozu Andola C šumećih tableta, što nakon prekida uzimanja glukokortikoida može rezultirati previsokom koncentracijom salicilne kiseline i toksičnošću. Rizik je mali uz kratkotrajnu primjenu Andola C šumećih tableta. Osim toga, glukokortikoidi oštećuju želučanu sluznicu kao i acetilsalicilatne kiselina, pa je rizik oštećenja povećan.

Metotreksat (<15 mg/tjedan). Acetilsalicilatna kiselina povećava bioraspoloživost metotreksata i može uzrokovati toksičnost metotreksata. U bolesnika liječenih metotreksatom primjena Andola C šumećih tableta treba biti kratka, u manjim preporučenim dozama.

Antikoagulansi. Acetilsalicilatna kiselina povećava bioraspoloživost oralnih antikoagulansa, a osim toga ometa sintezu čimbenika koagulacije ovisnih o vitaminu K i ima blago fibrinolitičko djelovanje. Vitamin C može smanjiti bioraspoloživost varfarina. Stoga treba nadzirati koagulacijske parametre u bolesnika liječenih heparinom ili oralnim antikoagulansima koji uzimaju i Andol C šumeće tablete.

Valproatna kiselina. Acetilsalicilatna kiselina povećava bioraspoloživost valproata i povećan je rizik nuspojava valproata. Ako se Andol C šumeće tablete primjenjuju u bolesnika liječenih valproatnom kiselinom, potreban je nadzor nad plazmatskim koncentracijama valproata.

Nesteroidni protuupalni lijekovi. U istodobnoj primjeni Andola C šumećih tableta i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, a posebno selektivnih inhibitora COX-2, znatno je povećan rizik oštećenja želučane sluznice. Treba izbjegavati primjenu Andola C šumećih tableta s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Druga antiagregacijska sredstva. Acetilsalicilatna kiselina djeluje sinergistički s drugim antiagregacijskim lijekovima, pa im učinak može biti pojačan.

Urikozurici. U analgetskim-antipiretskim dozama, acetilsalicilatna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline i može smanjiti djelotvornost urikozurika.

Digoksin. Acetilsalicilatna kiselina povećava bioraspoloživost digoksina, pa je povećan rizik nuspojava. Uz kratkotrajnu primjenu Andola C šumećih tableta, rizik je mali, ali je preporučljivo ne koristiti isti u bolesnika na dugotrajnoj terapiji digoksinom.

Antidijabetici. Acetilsalicilatna kiselina djeluje hipoglikemijski. Osim toga, povećava bioraspoloživost derivata sulfonilureje. Stoga je u bolesnika liječenih inzulinom ili oralnim antidijabeticima povećana mogućnost hipoglikemije. Rizik je mali uz kratkotrajnu primjenu Andola C šumećih tableta.

Tijazidski diuretici. Acetilsalicilatna kiselina povećava zadržavanje vode i soli i smanjuje prokrvljenost bubrega. Djelotvornost tiazidskih diuretika stoga može biti smanjena. Rizik je mali uz kratkotrajnu primjenu Andola C šumećih tableta.

Antihipertenzivi. Uslijed zadržavanja vode i soli, acetilsalicilatna kiselina može smanjiti djelotvornost različitih antihipertenziva. Rizik je mali uz kratkotrajnu primjenu Andola C šumećih tableta.

Inhibitori konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori) u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca. Zbog sinergističkog inhibitornog djelovanja ACE inhibitora i acetilsalicilatne kiseline na bradikininom posredovane vazodilatacijske mehanizme, u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca koji se liječe ACE inhibitorima, acetilsalicilatna kiselina može uzrokovati nepovoljne hemodinamske učinke i smanjiti djelotvornost ACE inhibitora. Rizik je mali uz kratkotrajnu primjenu Andola C šumećih tableta.

Antacidi smanjuju bioraspoloživost acetilsalicilatne kiseline i mogu smanjiti djelotvornost Andola C šumećih tableta.

Acetazolamid smanjuje bioraspoloživost acetilsalicilatne kiseline i može smanjiti djelotvornost Andola C šumećih tableta. S druge strane, acetilsalicilatna kiselina povećava bioraspoloživost acetazolamida i povećava rizik njegovih nuspojava. Treba izbjegavati istodobnu primjenu Andola C šumećih tableta i acetazolamida.

Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninina (SSRI) inhibiraju agregaciju trombocita i katkad mogu povećati sklonost krvarenju. Istodobna primjena Andola C šumećih tableta može povećati rizik tih nuspojava, ali rizik je mali uz kratkotrajnu primjenu.

Askorbatna kiselina pojačava apsorpciju željeza iz probavnog trakta te pojačava njegovu toksičnost u tkivima, može smanjiti bioraspoloživost flufenazina, a povećati bioraspoloživost estrogena. Izrazito visoke doze vitamina C mogu smanjiti pH urina te ubrzati eliminaciju tricikličkih antidepressiva, ali rizik je zanemariv uz kratkotrajnu primjenu Andola C šumećih tableta.

Askorbatna je kiselina u Andolu C šumeće tablete jaki reducens koji mijenja rezultate nekih laboratorijskih pretraga (npr. glukoza u mokraći, etilestradiol, transaminaze, mliječna dehidrogenaza u serumu, bilirubin, okultno krvarenje, željezo i feritin u plazmi). Salicilatna kiselina (metabolit acetilsalicilatne kiseline) također može promijeniti rezultate nekih dijagnostičkih testova: lažno visoke koncentracije kreatinina, urične kiseline i ureje u krvi, lažno niske koncentracije tiroksina i ureje u krvi i 5-hidroksiindol octene kiseline u mokraći. Mokraćne koncentracije vanilmandelične kiseline mogu biti lažno povećane ili snižene.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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. Koncentracije u cirkulaciji i tkivima ploda u majki koje uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu mogu biti veće od koncentracija u majčinoj cirkulaciji.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu fetus izložiti sljedećem:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s prijevremenim zatvaranjem ductusa arteriosusa (Botalli) i plućnom hipertenzijom),
- oštećenju bubrežne funkcije što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidramnionom.

Inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i dijete na završetku trudnoće sljedećem:

- mogućem produljenom trajanju krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i nakon vrlo niskih doza,

- inhibiciji kontrakcije maternice što može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

Posljedično, acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj.

Podaci iz epidemioloških ispitivanja potiču zabrinutost o povećanom riziku od pobačaja i malformacija nakon uporabe inhibitora sinteze prostaglandina tijekom rane faze trudnoće.

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 s povećanom stopom nastanka malformacija. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.)

Dojenje

Acetilsalicilatna kiselina i njeni metaboliti prelaze u majčino mlijeko u vrlo malim količinama pa je uz kratkotrajnu primjenu analgetskih-antipiretskih doza rizik nuspojave u dojenčeta (npr. povećana sklonost krvarenju) nizak. Koncentracije u mlijeku procjenjuju se na oko 5% koncentracije u majčinoj cirkulaciji i smatra se da nemaju učinaka u dojenčeta.

Plodnost

Ovaj lijek i njemu slični lijekovi mogu u žena uzrokovati poremećaj plodnosti. Ovaj učinak nestaje odmah nakon prestanka uzimanja lijeka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Andol C šumeće tablete ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

4.8. Nuspojave

Kategorije učestalosti nuspojave:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $<1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($<1/10\ 000$; uključujući izolirana izvješća)
- nepoznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka)

Organski sustavi	Nuspojave
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nepoznato Rinitis
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Nepoznato Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Nepoznato Bronhospazam Astmatske reakcije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nepoznato: Povećani rizik od krvarenja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Nepoznato Dispepsija

	mučnina povraćanje proljev, bol u trbuhu Krvarenje iz probavnog sustava koje u nekim slučajevima može dovesti do anemije, ulkusi u probavnom sustavu koji mogu dovesti do perforacije i krvarenja
<i>Poremećaji jetre</i>	Nepoznato Poremećaji jetrene funkcije. Reyeov sindrom (posebno kod djece s povišenom temperaturom, gripom ili vodenim kozicama).
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Nepoznato Urtikarija Angioedem

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Osim gastričnih tegoba i mogućeg pojačanog izlučivanja oksalata, akutni ili kronični unos velikih doza vitamina C nema toksičnih učinaka. Konzumacije jednokratne velike doze acetilsalicilatne kiseline (više desetaka grama) uzrokuje akutno trovanje, a ponovljeni unos doza od oko 100 mg/kg ili više rezultira znacima kroničnog trovanja (salicilizam). U oba slučaja, manifestacije u podlozi imaju pretjerano izražene osnovne učinke acetilsalicilatne kiseline (sklonost krvarenju, oštećenje želučane sluznice) i poremećaj acidobazne i elektrolitske ravnoteže, dehidraciju, hiperglikemiju ili hipoglikemiju. Nakon akutnog unosa visoke doze, smrtni slučajevi opisani su s dozama od 30 g i više, iako su pojedinci preživjeli i unos puno većih doza. Velika pojedinačna doza uzrokuje osjećaj boli i žarenja u želucu unutar prvih nekoliko sati, a onda nakon latencije od više sati nastupaju znaci trovanja: stimulacija središnjeg živčanog sustava – nemir, vrtoglavica, tremor, konfuzija, diplopija, dezorijentacija, inkohherentan govor, delirij, manija, halucinacije, hiperpireksija, kloničko-tonički grčevi, toksična encefalopatija – i moguće akutno zatajenje bubrega. Može nastupiti koma. U daljnjoj fazi nastupi depresija središnjeg živčanog sustava – stupor, koma, depresija disanja, kardiovaskularni kolaps s asfiksijским konvulzijama i smrt. Liječenje se sastoji od simptomatskih mjera - uklanjanja neapsorbiranog dijela doze iz probavnog trakta, korekcije elektrolitskog i acido-baznog statusa i mjera za pojačano izlučivanje salicilata (uključujući hemodijalizu). Tipični znaci kroničnog trovanja su šum u ušima (tinitus), gubitak sluha, nejasan vid, glavobolja, omaglica, konfuzija, pojačano znojenje i žeđanje, hiperventilacija, tahikardija, mučnina, povraćanje i katkad proljev. Uz teže trovanje, mogući su simptomi kao i kod akutnog trovanja. Blaži znaci trovanja povlače se nakon smanjenja doze ili prekida uzimanja acetilsalicilne kiseline. Za teže trovanje, simptomatsko liječenje provodi se kao i za akutno trovanje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: :analgetici, salicilatna kiselina i derivati, ATK oznaka: N02BA01

Glavni učinci acetilsalicilatne kiseline su supresija upale, analgezija, sniženje povišene tjelesne temperature i inhibicija agregacije trombocita. Protuupalni učinak posljedica je inhibicije enzima

ciklooksigenaze s posljedično smanjenim stvaranjem prostaglandina, indukcija ciklooksigenaze na sintezu protuupalnih lipoksina, te izravna inhibicija sinteze nekih proupalnih citokina (IL-1, IL-6, TNF- α). Analgetski učinak je posljedica inhibicije ciklooksigenaze, s posljedičnom inhibicijom podražaja perifernih okončina prvog neurona senzornog puta (periferni učinak) i inhibicijom prijenosa signala s prvog na drugi neuron senzornog puta u stražnjim rogovima kralježničke moždine (središnji učinak). Antipiretski učinak posljedica je inhibicije ciklooksigenaze u endotelnim stanicama malih krvnih žila u preoptičkoj regiji hipotalamusa i izravne inhibicije sinteze endogenih pirogena (IL-1, IL-6, TNF- α) na mjestu upale. Antiagregacijski učinak posljedica je inhibicije ciklooksigenaze u trombocitima. Povoljnom učinku acetilsalicilatne kiseline u prevenciji trombotskih incidenata doprinose i učinci na endotel krvnih žila (inhibicija mikropale s inhibiranom interakcijom endotela i cirkulirajućih stanica), inhibicija sinteze trombina i čimbenika koagulacije ovisnih o vitaminu K i blago fibrinolitičko djelovanje.

Askorbatna kiselina u organizmu služi primarno kao kofaktor u brojnim biokemijskim reakcijama hidroksilacije i amidacije prenoseći elektrone odgovarajućim enzimima. Esencijalna je za sintezu kolagena i unutarstaničnih struktura.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija acetilsalicilatne kiseline primijenjene u obliku oralne otopine započinje u želucu, a glavina se odvija u gornjem dijelu tankog crijeva. Poluvrijeme apsorpcije procjenjuje se na oko 30 minuta. Apsolutna bioraspoloživost oralne otopine je 100%, s tim da oko 70% doze postaje bioraspoloživo u obliku acetilsalicilatne kiseline, a oko 30% u obliku salicilatne kiseline. I acetilsalicilatna i salicilatna kiselina su biološki aktivne. Vršne koncentracije obaju molekula postižu se 0.25 do 2 sata nakon primjene. Apsorpcija askorbatne kiseline iz probavnog sustava odvija se transportnim sustavom koji je zasitljiv, a aktivnost/kapacitet ovise mu o koncentraciji u probavnom sustavu i koncentraciji u krvi – kada je koncentracija vitamina C u cirkulaciji niska, apsorpcija je gotovo potpuna, kada je koncentracija u cirkulaciji u okviru fizioloških granica (60-100 $\mu\text{mol/L}$), apsorpcija praktično prestaje.

Distribucija

Acetilsalicilatna kiselina slabo se veže na proteine plazme, opsežno se distribuira u ekstravaskularnu vodu (prividni volumen distribucije oko 0.2 mL/kg), a poluvrijeme eliminacije iznosi 20-tak minuta. Salicilatna kiselina se opsežno veže za proteine plazme, ovisno o dozi – oko 95% pri pojedinačnim dozama do oko 1 gram, a manje pri većim dozama. Prividni volumen distribucije sličan je kao za acetilsalicilatnu kiselinu.

Vitamin C nakuplja se u mnogim tkivima i stanicama, uključujući i eritrocite i leukocite, u koncentracijama višestruko većim od onih u cirkulaciji (tkivni depo). Stalna koncentracija u cirkulaciji (60-100 $\mu\text{mol/L}$) uspostavi se tek kad su postignute maksimalne unutarstanične koncentracije.

Biotransformacija i izlučivanje

Već u stjeci probavnog trakta i pri prvom prolazu kroz jetru dio acetilsalicilatne kiseline hidrolizira se u salicilatnu kiselinu. Drugi dio acetilsalicilatne kiseline se brzo i opsežno hidrolizira u salicilatnu kiselinu u krvi, eritrocitima, leukocitima, bubregu i posebno jetri. Samo oko 1-2% acetilsalicilatne kiseline izluči se nepromijenjeno bubregom, a cjelokupna ostala količina metabolizira se u salicilat.

Eliminacija salicilatne kiseline je prvenstveno metabolizmom. Samo 5-10% salicilatne kiseline izluči se nepromijenjeno bubregom, a preostali dio podliježe četirima metaboličkim putovima, od kojih su najvažniji konjugacija s glicinom u saliciluričnu kiselinu i s glukuronidom u fenol glukuronid salicilatne kiseline koje se izlučuju bubregom. Ta su dva metabolička puta zasitljiva. Stoga se pri visokim dozama eliminacija salicilatne kiseline odvija stalnom brzinom, a poluvrijeme eliminacije se produži s oko 3-5 sati (pojedinačne doze do oko 1.5-2.0 grama) na 15 i više sati. Osim toga mijenja se relativna zastupljenost pojedinih metabolita i dio salicilatne kiseline izlučen nepromijenjen mokraćom. Kada je urin vrlo alkaln, dio salicilatne kiseline koji se eliminira neizmijenjen bubregom može iznositi i 60-70%

i eliminacija je ubrzana. I acetilsalicilatna i salicilatna kiselina prolaze krvno-moždano barijeru, placentarnu barijeru i izlučuju se u majčinom mlijeku.

Dnevnim unosom od 200-250 mg askorbatne kiseline zasićuje se tkivni depo. U stanju kada su postignute maksimalne unutarstanične koncentracije, sva količina vitamina C koja nakon apsorpcije dospije u cirkulaciju se u potpunosti izluči neizmjenjena bubregom, odnosno veće količine uzete oralnim putem ostaju većim dijelom neapsorbirane.

5.3. Neklinički podaci o sigurnost primjene

Studije u životinja su pokazale da salicilati uzrokuju kongenitalna oštećenja uključujući fisure kralješnice i lubanje, rascjep nepca, oštećenja očiju i malfomacije središnjeg živčanog sustava, unutarnjih organa i kostiju. Iako je primijećeno da uporaba salicilata tijekom trudnoće u ljudi može povećati rizik oštećenja fetusa, kontrolirane studije s acetilsalicilatnom kiselinom nisu pokazale znakove teratogenosti.

Nema dokumentiranih podataka o mutagenosti, teratogenosti i kancerogenosti u životinja nakon primjene prosječnih humanih doza askorbatne kiseline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, bezvodna
natrijev hidrogenkarbonat
natrijev karbonat, bezvodni
natrijev dihidrogencitrat
natrijev citrat
povidon K-30
manitol
natrijev dokuzat
simetikon
natrijev ciklamat
saharinnatrij
aroma limun „KS“, 145

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti lijeka u primjeni nakon prvog otvaranja tube:

šumeće tablete najbolje upotrijebiti u roku od 12 mjeseci nakon prvog otvaranja tube.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Tabu treba dobro zatvoriti nakon uzimanja tablete.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 šumećih tableta u plastičnom (PP) spremniku za tablete (sredstvo za sušenje u plastičnom PE zatvaraču sa sigurnosnim prstenom).

25 šumećih tableta u plastičnom (PP) spremniku za tablete (sredstvo za sušenje u plastičnom PE zatvaraču sa sigurnosnim prstenom).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-064908622

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04.veljače 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. svibnja 2023.