

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)
- doze veće od 100 mg na dan u posljednjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.) 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 adoloescenta 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 antikoagulantima (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 (senzorskim ili cjelogodišnjim), nosnom polipozom, kroničnom idiopatskom urtikarijom 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 sideroblastičnom 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 acetilsalicilatna 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 valproatom 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 serotonin (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 antidepresiva, 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

Doze od 500 mg/dan i više:

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrio-fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja potiču zabrinutost o povećanom riziku od pobačaja, kardiovaskularnih malformacija i gastroshize nakon uporabe inhibitora sinteze prostaglandina tijekom rane faze trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih deformacija povećan je s manje od 1% na oko 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, acetilsalicilatna kiselina može uzrokovati oligohidramniju, koja se javlja kao posljedica poremećaja fetalne bubrežne funkcije. To se može javiti ubrzo nakon početka primjene lijeka te se u pravilu normalizira nakon prekida terapije. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja ductus

arteriosus nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povlači nakon prekida terapije. Stoga se lijekovi koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu ne bi se smjeli uzimati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako je to prijeko potrebno. Ukoliko žene koje nastoje zatrudnjeti uzimaju lijekove koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu ili ih uzimaju tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, primijenjena doza bi trebala biti najmanja moguća, a trajanje liječenja što je moguće kraće. Nakon izloženosti acetilsalicilatnoj kiselini kroz nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnije i suženja ductus arteriosus. Potrebno je prekinuti primjenu acetilsalicilatne kiseline ako se otkrije oligohidramnija i suženje ductus arteriosus.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremeno suženje/zatvaranje ductusa arteriosusa i plućna hipertenzija),
- oštećenju bubrežne funkcije (vidjeti gore).

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

- mogućem produljenom trajanju krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama,
- inhibiciji kontrakcije maternice što može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

Posljedično, acetilsalicilatna kiselina pri dozama većim od 100 mg/dan je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Acetilsalicilatna kiselina i njeni metaboliti prelaze u majčino mlijeko u vrlo malim količinama pa je uz kratkotrajnu primjenu analgetskih-antipiretskih doza rizik nuspojava 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 nuspojava:

- 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. Rejev 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 gastrointestinalnih 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 asfiksijskim 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 mikroupale 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 glavnina 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 stjenici 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 neizmijenjena bubregom, odnosno veće količine uzete oralnim putem ostaju većim dijelom neapsorbirane.

5.3. Neklinički podaci o sigurnost primjene

Uz ulceraciju i krvarenje u želucu, što je zapaženo u različitim životinjskih vrsta i u ljudi, acetilsalicilatna kiselina je u štakora nakon dugotrajne, kontinuirane primjene pri dozama od 120 – 230 mg/kg/dan uzrokovala renalnu papilarnu nekrozu i smanjenje koncentriranja u mokraći.

Nema dokaza mutagenog ili karcinogenog djelovanja acetilsalicilatne kiseline.

Primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja dovodi do povećanog predimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka i do embrio-fetalne smrtnosti. Također, povećana incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogeneze.

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.

Tubu 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. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. lipnja 2025.