

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Andol PRO 75 mg želučanootporne tablete
Andol PRO 100 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka želučanootporna tableta sadrži 75 mg odnosno 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Andol PRO 75 mg želučanootporne tablete su bijele, ovalne, bikonveksne obložene tablete, dimenzija 9,2 x 5,2 mm.

Andol PRO 100 mg želučanootporne tablete su bijele, okrugle, bikonveksne obložene tablete, promjera 7,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Sekundarna prevencija infarkta miokarda u bolesnika s infarktom miokarda u povijesti bolesti.
- Sekundarna prevencija moždanog udara u bolesnika s moždanim udarom u povijesti bolesti.
- Sprječavanje tromboembolije nakon operativnih ili intervencijskih zahvata na krvnim žilama (npr. PTCA (perkutana transluminalna koronarna angioplastika, CABG (aortokoronarna premoštenja), karotidna endarterektomija, arteriovenska premoštenja).

Andol PRO nije namijenjen za ublažavanje boli ni za snižavanje povišene tjelesne temperature kod prehlade ili gripe.

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

4.2. Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Andol PRO 75 mg želučanootporne tablete: Preporučena doza je 1-2 tablete jednom dnevno.

Andol PRO 100 mg želučanootporne tablete: Preporučena doza je 1 tableta jednom dnevno.

Stariji bolesnici

Acetilsalicilatna kiselina se općenito treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika koji su skloniji razvoju nuspojava. Preporučuje se primjena uobičajene doze za odrasle ako bolesnici nemaju tešku insuficijenciju bubrega ili jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Terapiju se mora redovito revidirati.

Pedijatrijska skupina bolesnika

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

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine.

Zbog želučanootporne ovojnice, tablete se ne smiju mrviti niti žvakati, jer ovojnica sprječava nadražujuće učinke na želudac.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge salicilate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- astmatski napadaji u anamnezi zabilježeni nakon primjene salicilata odnosno tvari sa sličnim djelovanjem (nesteroidni antireumatici)
- aktivni peptički ulkus ili rekurentni peptički ulkus u anamnezi i/ili hemoragija želuca/crijeva, ili druge vrste krvarenja poput cerebrovaskularnih hemoragija
- bolesnici skloni krvarenju
- hemoragična dijateza; poremećaji zgrušavanja poput hemofilije i trombocitopenije
- teško oštećenje funkcije jetre
- teško oštećenje funkcije bubrega
- doze veće od 100 mg na dan u posljednjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- metotreksat u dozama > 15mg tjedno (vidjeti dio 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Postoji povećani rizik od krvarenja, osobito tijekom i nakon operativnih zahvata (čak i kod manjih kirurških zahvata, npr. stomatoloških zahvata). Potreban je oprez pri primjeni prije operativnih zahvata i tijekom liječenja lijekovima koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. antikoagulansi, trombolitici...). Može biti potreban privremeni prekid liječenja. Bolesnici trebaju prijaviti svom liječniku sve neobične simptome krvarenja.

Andol PRO se ne preporučuje u slučaju menoragija jer može pojačati menstrualno krvarenje.

Andol PRO treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s hipertenzijom, s ulkusom želuca ili dvanaesnika ili hemoragičnim epizodama u anamnezi ili u bolesnika koji su na terapiji antikoagulansima.

Bolesnici trebaju prijaviti simptome poput svakog neuobičajenog krvarenja, a terapiju je nužno prekinuti u slučaju gastrointestinalnih krvarenja ili ulceracija. Oprez treba savjetovati bolesnicima koji istodobno uzimaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija, poput oralnih kortikosteroida, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i deferasiroksa (vidjeti dio 4.5).

Acetilsalicilatnu kiselinu treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega ili jetre (kontraindicirana u težim oštećenjima) ili u dehidriranih bolesnika jer nesteroidni

protuupalni lijekovi mogu dovesti do oštećenja funkcije bubrega. Bolesnici s blažom ili umjerenom insuficijencijom jetre trebaju obavljati redovite kontrole jetrene funkcije.

Acetilsalicilatna kiselina može izazvati bronhospazam i astmatske napadaje ili druge reakcije preosjetljivosti.

Čimbenici rizika su postojeća astma, peludna groznica, nosni polipi ili kronične bolesti dišnog sustava. Isto se odnosi na bolesnike preosjetljive na druge tvari (npr. bolesnike u kojih su se javile kožne reakcije, svrbež ili urtikarija). Primjenu lijeka potrebno je prekinuti kod pojave bilo kojeg znaka preosjetljivosti.

Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, rijetko su zabilježene tijekom primjene acetilsalicilne kiseline (vidjeti dio 4.8). Liječenje Andol PRO želučanootpornim tabletama se mora prekinuti u slučaju pojave prvih simptoma kožnog osipa, lezija na sluznici ili drugih simptoma preosjetljivosti.

Stariji su bolesnici posebno skloni razvoju nuspojava na nesteroidne protuupalne lijekove, uključujući i acetilsalicilatnu kiselinu, a posebno pojavi potencijalno smrtonosnih gastrointestinalnih krvarenja i perforacija (vidjeti dio 4.2). Ako je potrebno dulje liječenje, bolesnike treba podvrgnuti redovitim pregledima.

Niske doze acetilsalicilatne kiseline smanjuju izlučivanje mokraćne kiseline, zbog čega se u bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraćne kiseline mogu javiti napadaji gihta (vidjeti dio 4.5).

Rizik od hipoglikemijskih učinaka sulfonilureje i inzulina može biti povećan u slučaju primjene prevelikih doza Andol PRO želučanootpornih tableta (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska skupina bolesnika

Postoji moguća povezanost između primjene acetilsalicilatne kiseline i pojave Reyeva sindroma u djece. Reyev sindrom je vrlo rijetka, ali moguće životno ugrožavajuća bolest koja zahvaća mozak i jetru te zahtijeva hitnu medicinsku skrb. Stoga se acetilsalicilatna kiselina ne smije primjenjivati u djece mlađe od 16 godina, osim ako nije posebno indicirano od strane liječnika.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirane kombinacije

- Metotreksat (doze > 15 mg tjedno):

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 PRO želučanootpornim tabletama kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Kombinacije koje nisu preporučene

- Urikozurici, poput probenecida

Salicilati poništavaju učinak probenecida. Tu kombinaciju treba izbjegavati.

Kombinacije lijekova čija primjena zahtijeva posebne mjere opreza ili posebnu pozornost

- Antikoagulansi, npr. kumarin, heparin, varfarin

Povećani rizik od krvarenja zbog inhibirane funkcije trombocita, ozljede sluznice dvanaesnika i istiskivanja oralnih antikoagulansa s njihovih mjesta vezivanja na proteine plazme. Vrijeme krvarenja treba pratiti (vidjeti dio 4.4).

- Antitrombociti (npr. klopidoogrel i dipiridamol) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (poput sertralina ili paroksetina)

Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

- Antidijabetici, npr. sulfonilureja

Salicilatna kiselina može pojačati hipoglikemijsko djelovanje sulfonilureje.

- Digoksin i litij

Acetilsalicilatna kiselina smanjuje izlučivanje digoksina i litija iz bubrega, što dovodi do porasta njihovih koncentracija u plazmi. Tijekom početka i završetka liječenja acetilsalicilatnom kiselinom preporučuje se praćenje koncentracija digoksina i litija u plazmi. Može biti potrebno i podešavanje doze.

- Diuretici i antihipertenzivi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje diuretika i drugih antihipertenziva. Kao i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, istovremena primjena s inhibitorima angiotenzin konvertaze povećava rizik od akutne insuficijencije bubrega.

Diuretici: rizik od akutnog zatajenja bubrega zbog smanjene glomerularne filtracije putem smanjene sinteze prostaglandina u bubrežima. Preporučuje se hidracija bolesnika i praćenje funkcije bubrega na početku liječenja.

- Inhibitori karboanhidraze (acetazolamid)

Može dovesti do teške acidoze i povećane toksičnosti središnjeg živčanog sustava.

- Sistemske kortikosteroide

Rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja može biti povećan tijekom istovremene primjene acetilsalicilatne kiseline i kortikosteroida (vidjeti dio 4.4).

- Metotreksat (u dozama < 15 mg tjedno):

Istovremenom primjenom metotreksata i acetilsalicilatne kiseline može se povećati hematološka toksičnost metotreksata jer acetilsalicilatna kiselina smanjuje klirens metotreksata iz bubrega. Tijekom prvih tjedana istovremene primjene krvnu sliku treba kontrolirati jednom tjedno. Praćenje treba biti pojačano čak i u slučaju blaže oštećene funkcije bubrega te u starijih bolesnika.

- Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi

Povećan je rizik od ulceracija i gastrointestinalnog krvarenja zbog sinergističkih učinaka.

- Ibuprofen

Podaci dobiveni ispitivanjima upućuju da ibuprofen, u slučaju istovremene primjene s acetilsalicilatnom kiselinom, može inhibirati učinak manjih doza acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. Međutim ograničenost tih podataka i nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku situaciju impliciraju da se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o redovnoj primjeni ibuprofena te se ne smatra da postoje klinički značajni učinci tijekom povremene primjene ibuprofena (vidjeti dio 5.1).

- Ciklosporin, takrolimus

Istovremena primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i ciklosporina ili takrolimusa može povećati nefrotoksični učinak ciklosporina i takrolimusa. Funkciju bubrega nužno je pratiti u slučaju istovremene primjene tih lijekova s acetilsalicilatnom kiselinom.

- Valproat

Zabilježeni su slučajevi u kojima je acetilsalicilatna kiselina smanjila vezivanje valproata na serumski albumin, čime su povećane njegove slobodne koncentracije u plazmi u stanju homeostaze.

- Fenitoin

Salicilati smanjuju vezivanje fenitoina na albumin u plazmi, što može dovesti do pada razina ukupnog fenitoina u plazmi, ali i do porasta frakcije slobodnog fenitoina. Nevezana koncentracija nije značajno promijenjena, kao ni terapijski učinak.

- Alkohol

Istovremena primjena alkohola i acetilsalicilne kiseline povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

- Metamizol.

Metamizol može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se uzima istodobno. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju nisku dozu acetilsalicilatne kiseline za kardioprotekciju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Niske doze (do i uključujući 100 mg/dan):

Klinička ispitivanja pokazuju da se doze do 100 mg/dan za ograničenu opstetričku uporabu, koje zahtijevaju specijalizirani nadzor, čine sigurnima.

Doze iznad 100 mg/dan i do 500 mg/dan:

Nema dovoljno kliničkog iskustva u vezi s primjenom doza iznad 100 mg/dan do 500 mg/dan. Stoga se donje preporuke za doze od 500 mg/dan i više primjenjuju i na ovaj raspon doza.

Doze od 500 mg/dan i više:

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja potiču zabrinutost o povećanom riziku od pobačaja i malformacija 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. Pokazalo se da 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.

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 izložiti

fetus:

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

majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti i pri primjeni vrlo niskih doza,
- inhibiciji kontrakcija uterusa, što može odgoditi ili produljiti porod.

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

Dojenje

Manje količine salicilata i njihovih metabolita izlučuju se u majčino mlijeko. Budući dosad nisu zabilježeni štetni učinci na dijete, dojenje nije potrebno prekinuti tijekom kratkotrajne primjene preporučenih doza. Tijekom dugotrajne primjene i/ili primjene većih doza dojenje se mora prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka Andol PRO želučanootpornih tableta na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Na osnovi farmakodinamičkih svojstava i nuspojava acetilsalicilatne kiseline ne očekuje se bilo kakav utjecaj na sposobnost reagiranja i upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Tijekom primjene acetilsalicilatne kiseline zabilježene su sljedeće nuspojave. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti.

Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (na temelju dostupnih podataka ne može se procijeniti učestalost).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često: Povećana sklonost krvarenju Rijetko: Trombocitopenija, granulocitoza, aplastična anemija Nepoznato: Slučajevi krvarenja s produljenim vremenom krvarenja poput epistakse i krvarenja desni. Simptomi mogu potrajati 4 do 8 dana nakon prekida uzimanja acetilsalicilatne kiseline što može povećati rizik od krvarenja tijekom kirurških zahvata. Postojeće (hematemeza, melena) ili okultno gastrointestinalno krvarenje, koje može dovesti do sideropenične anemije (češće pri većim dozama).
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko: Reakcije preosjetljivosti, angioedem, alergijski edem, anafilaktičke reakcije, uključujući šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato: Hiperuricemija
Poremećaji živčanog sustava	Rijetko: Intrakranijalno krvarenje Nepoznato: Glavobolja, vrtoglavica
Poremećaji uha i labirinta	Nepoznato: Smanjeni sluh, tinitus
Krvožilni poremećaji	Rijetko: Hemoragijski vaskulitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često: Rinitis, dispneja Rijetko: Bronhospazam, napadaji astme
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Rijetko: Menoragija
Poremećaji probavnog sustava	Često: Dispepsija Rijetko: Teško gastrointestinalno krvarenje, mučnina, povraćanje. Nepoznato: Ulkus želuca ili dvanaesnika i perforacija
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato: Insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često: Urtikarija Rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom, purpura, nodozni eritem, poliformni eritem
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato: Smanjena funkcija bubrega

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Usprkos značajnim razlikama između bolesnika, može se smatrati da toksična doza za odrasle iznosi oko 200 mg/kg, a za djecu 100 mg/kg. Letalna doza acetilsalicilatne kiseline iznosi 25–30 grama. Koncentracije salicilata u plazmi više od 300 mg/l upućuju na intoksikaciju. Koncentracije u plazmi više od 500 mg/l u odraslih i 300 mg/l u djece obično uzrokuju jaku toksičnost. Predoziranje može biti štetno za starije bolesnike i posebno za manju djecu (terapijsko predoziranje ili česte slučajne intoksikacije mogu biti pogubne).

Simptomi umjerene intoksikacije

Tinitus, poremećaji sluha, glavobolja, vrtoglavica, smetenost i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje i bol u abdomenu).

Simptomi jake intoksikacije

Simptomi su povezani s izrazito narušenom acidobaznom ravnotežom. Prvo se javlja hiperventilacija, koja dovodi do respiracijske alkaloze. Respiracijska acidoza javlja se zbog supresije centra za disanje. Također, metabolička acidoza javlja se zbog prisutnosti salicilata. Budući se u manje djece intoksikacija vidi tek u kasnijem stadiju, ona se obično nalaze u stanju acidoze. Mogu se javiti i sljedeći simptomi: hipertermija i pojačano znojenje (što dovodi do dehidracije), osjećaj nemira, grčevi, halucinacije i hipoglikemija. Depresija živčanog sustava može dovesti do kome, kardiovaskularnog kolapsa i respiracijskog aresta.

Liječenje predoziranja

- Hospitalizacija je potrebna ako bolesnik uzme toksičnu dozu.
- U slučaju umjerene intoksikacije treba pokušati izazvati povraćanje.
- Ako to ne uspije, treba pokušati s ispiranjem želuca unutar sat vremena od uzimanja značajne količine lijeka. Nakon toga bolesniku treba dati aktivni ugljen (adsorbens) i natrijev sulfat (laksativ).
- Aktivni ugljen može se dati u jednokratnoj dozi (50 g za odrasle, 1 g/kg tjelesne mase za djecu do 12 godina).
- Alkaliziranje urina (250 mmol NaHCO₃ tijekom tri sata) uz provjeravanje pH vrijednosti urina.
- U slučaju jake intoksikacije preporučuje se i hemodijaliza.

Liječenje ostalih simptoma je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici; Inhibitori agregacije trombocita (izuzev heparina),
ATK oznaka: B01AC06

Acetilsalicilatna kiselina inhibira aktivaciju trombocita: blokirajući ciklooksigenazu trombocita acetiliranjem, inhibira sintezu tromboksana A₂ (TXA₂), fiziološki aktivne supstance koju otpuštaju trombociti i koja bi imala ulogu u komplikacijama ateromatoznih lezija.

Inhibicija sinteze TXA₂ je ireverzibilna jer trombociti, koji nemaju jezgre, ne mogu (zbog nemogućnosti sinteze proteina) sintetizirati nove ciklooksigenaze koje je acetilirala acetilsalicilatna kiselina.

Ponovljene doze od 20 do 325 mg uključuju inhibiciju enzimске aktivnosti od 30 do 95%.

Zbog ireverzibilne prirode vezanja, učinak traje tijekom životnog vijeka trombocita (7–10 dana). Inhibirajući učinak se ne iscrpljuje tijekom dugotrajne terapije, a enzimsko djelovanje postupno se ponovno javlja nakon obnavljanja trombocita, 24 do 48 sati po prekidu liječenja.

Acetilsalicilatna kiselina prosječno produljuje vrijeme krvarenja za oko 50 do 100%, ali mogu se vidjeti i razlike među pojedinim bolesnicima.

Podaci iz različitih ispitivanja upućuju na to da ibuprofen može inhibirati učinak manjih doza acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita tijekom njihove istovremene primjene.

U jednom ispitivanju, u kojem se jednostruka doza ibuprofena 400 mg uzimala 8 sati prije ili 30 minuta nakon acetilsalicilatne kiseline (81 mg) s trenutnim oslobađanjem, zabilježen je smanjeni učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita.

Međutim, ograničenost tih podataka i nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničko stanje, impliciraju da se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o redovnoj primjeni ibuprofena te se ne smatra da postoje klinički značajni učinci tijekom povremene primjene ibuprofena.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, acetilsalicilatna kiselina se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog sustava. Glavno mjesto apsorpcije je proksimalno tanko crijevo. Međutim, značajan dio doze već se hidrolizirao u salicilatnu kiselinu u stijenci crijeva tijekom procesa apsorpcije. Stupanj hidrolize ovisi o brzini apsorpcije.

Najviše razine acetilsalicilatne kiseline i salicilatne kiseline u plazmi postižu se oko 5, odnosno 6 sati nakon uzimanja Andol PRO želučanootpornih tableta natašte. Ako se tablete uzimaju uz obrok, najviše razine u plazmi postižu se oko 3 sata kasnije nego u slučaju primjene natašte.

Raspodjela

Acetilsalicilatna kiselina, kao i njezin glavni metabolit – salicilatna kiselina, u velikoj se mjeri veže na proteine plazme, prvenstveno albumin, i brzo distribuira u sve dijelove tijela. Stupanj vezivanja salicilatne kiseline na proteine izrazito ovisi i o koncentraciji salicilatne kiseline i o koncentraciji albumina. Volumen raspodjele acetilsalicilatne kiseline je oko 0,16 l/kg tjelesne mase. Salicilatna kiselina sporo se širi u sinovijalnu tekućinu, prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Acetilsalicilatna kiselina brzo se metabolizira u salicilatnu kiselinu, s poluvremenom eliminacije od 15 do 30 minuta. Salicilatna kiselina se zatim uglavnom pretvara u glicin i konjugate glukuronske kiseline te gentizinsku kiselinu u tragovima.

Kinetika eliminacije salicilatne kiseline ovisi o dozi jer je metabolizam ograničen kapacitetom enzima jetre. Stoga poluvrijeme eliminacije varira i iznosi 2–3 sata nakon manjih doza, 12 sati nakon uobičajenih analgetskih doza, a 15–30 sati nakon velikih terapijskih doza ili intoksikacije.

Izlučivanje

Salicilatna kiselina i njezini metaboliti prvenstveno se izlučuju preko bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil neškodljivosti acetilsalicilatne kiseline dobro je dokumentiran. U ispitivanjima na životinjama salicilati nisu uzrokovali oštećenja nekih drugih organa osim bubrega.

U ispitivanjima na štakorima, fetotoksičnost i teratogenost zabilježene su pri primjeni acetilsalicilatne kiseline u dozama toksičnima za majku. Klinički značaj nije poznat jer su doze primijenjene u nekliničkim ispitivanjima značajno veće (najmanje 7 puta) od najveće preporučene doze u ciljnim kardiovaskularnim indikacijama.

Opsežno su ispitivani mutageni i karcinogeni učinci acetilsalicilatne kiseline. Cjelokupni rezultati ne pokazuju značajne simptome mutagenog ili karcinogenog djelovanja u ispitivanjima na miševima i štakorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.3. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična

kukuruzni škrob
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearatna kiselina

Ovojnica tablete:

Eudragit L 30 D-55 (metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, polisorbat 80, natrijev laurilsulfat)
trietilcitrast
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3 × 10) želučanootpornih tableta u (PVC/Al) blisteru.

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(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Andol PRO 75 mg želučanootporne tablete: HR-H-420820956
Andol PRO 100 mg želučanootporne tablete: HR-H-727758494

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinac 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječanj 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. lipnja 2025.