

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ANDOL C

500 mg + 250 mg

šumeća tableta

acetilsalicilna kiselina, askorbinska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna šumeća tableta sadrži 500 mg acetilsalicilne kiseline i 250 mg askorbinske kiseline (vitamin C).

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

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta.

Okrugla, bijela tableta glatke površine s razdjelnom crtom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Andol C šumeće tablete namijenjene su za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blagih do umjerenih bolova različitog porijekla i snižavanje povišene tjelesne temperature u febrilnim stanjima, uključujući ublažavanje simptoma prehlade, gripe i drugih infekcija gornjeg respiratornog sistema.

Lijek je namijenjen primjeni kod odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 16 godina

Uobičajena pojedinačna doza je 1 do 2 tablete, a može se ponavljati svakih 4 do 6 sati do najveće ukupne dnevne doze od 8 tableta (4 grama acetilsalicilne kiseline).

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

Stariji bolesnici (osobe od 65 godina i stariji)

Uobičajena je pojedinačna doza od 1 tablete, a može se ponavljati svakih 4 do 6 sati.

Najveća dnevna doza je 4 tablete.

Bolesnici sa zatajenjem jetre:

Acetilsalicilna kiselina se mora koristiti s oprezom kod bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Preporučuje se smanjenje doze ili poduženje intervala doziranja.

Bolesnici sa zatajenjem bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom:

Acetilsalicilna kiselina se mora koristiti s oprezom kod bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom (vidjeti dio 4.4). Preporučeno je smanjenje doze ili produženje intervala doziranja. Acetilsalicilna kiselina je kontraindikovana kod bolesnika s teškim zatajenjem bubrega ili teškim nekontrolisanim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Oralna primjena

Andol C šumeću tabletu treba otopiti u 1 dl vode, te svježe pripravljenu otopinu popiti.

Andol C šumeće tablete ne treba uzimati duže od 3-5 dana bez konsultacije s ljekarom.

4.3. Kontraindikacije

Andol C je kontraindikovan kod bolesnika:

- s poznatom preosjetljivošću na acetilsalicilnu kiselinu ili bilo koji drugi sastojak lijeka
- s poznatom preosjetljivošću na druge nesteroidne protivupalne lijekove (astmatski napad, kožne promjene, angioedem)
- s aktivnim ulkusom želuca i/ili dvanaesnika
- s povećanom sklonošću krvarenju (hemoragična dijateza, hemofilija i srodne bolesti)

- mlađih od 16 godina
- u zadnjem trimestru trudnoće
- koji se liječe metotreksatom u dozi od 15 mg/nedjelju ili više (vidjeti dio 4.5.)
- kod teškog zatajenja bubrega, jetre ili srca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oprez pri primjeni Andol C šumećih tableta i razmatranje mogućih rizika u odnosu na korist potreban je:

- kod djece i adolescenata kod liječenja virusnih infekcija s ili bez temperature (naročito kod infekcije virusom gripe ili vodenih kozica (moguć je nstanak Reyeovog sindroma)
- kod bolesnika koji se liječe antikoagulansima (rizik za povećanu sklonost krvarenju) (vidjeti dio 4.5.)
- kod bolesnika sa ulkusnom bolešću u anamnezi (rizik egzacerbacije bolesti)
- kod dehidriranih bolesnika (rizik zadržavanja vode i soli i oštećenja bubrežne funkcije)
- kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jetre ili kardiovaskularne cirkulacije
- kod bolesnika s astmom, alergijskim rinokonjunktivitisom (senzonskim ili cjelogodišnjim), nosnom polipozom, hroničnom idiopatskom uritikarijom ili drugim oblicima preosjetljivosti (rizik reakcija preosjetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu);
- kod bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraćne kiseline (rizik nastanka uloga/ gihta).

Acetilsalicilna kiselina smanjuje agregaciju trombocita i može prouzrokovati produženo krvarenje i nakon manjih zahvata, npr. ekstrakcije zuba. Upotrebu Andola C šumećih tableta treba prekinuti najmanje 5 dana prije hiruških zahvata.

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

Pedijatrijska populacija

Postoji moguća povezanost primjene acetilsalicilne 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 treba davati djeci mlađoj od 16 godina, osim ako nije posebno indikovano (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

Moguće su slijedeće interakcije Andola C i drugih lijekova ili supstanci kada se primjenjuju istovremeno:

Alkohol oštećuje želučanu sluznicu i povećava rizik oštećenja sluznice acetilsalicilnom kiselinom. Treba izbjegavati konzumaciju alkohola tokom liječenja Andolom C.

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

Metotreksat (<15 mg/nedjelju). Acetilsalicilna kiselina povećava bioraspoloživost metotreksata i može uzrokovati toksičnost metotreksata. Kod bolesnika liječenih metotreksatom primjena Andola C treba biti kratka, u manjim preporučenim dozama.

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

Valproatna kiselina. Acetilsalicilna kiselina povećava bioraspoloživost valproata i povećan je rizik neželjenih reakcija valproata. Ukoliko se Andol C primjenjuje kod bolesnika liječenih valproatnom kiselinom, potreban je nadzor nad plazmatskim koncentracijama valproata.

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

Druga antiagregacijska sredstva. Acetilsalicilna 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. Acetilsalicilna kiselina povećava bioraspoloživost digoksina, pa je povećan rizik neželjenih reakcija. Uz kratkotrajnu primjenu Andola C, rizik je mali, ali je preporučljivo ne koristiti Andol C kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji digoksinom.

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

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

Antihipertenzivi. Usljed zadržavanja vode i soli, acetilsalicilna kiselina može smanjiti djelotvornost različitih antihipertenziva. Rizik je mali uz kratkotrajnu primjenu Andola C.

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

Antacidi smanjuju bioraspoloživost acetilsalicilne kiseline i mogu smanjiti djelotvornost Andola C.

Acetazolamid smanjuje bioraspoloživost acetilsalicilne kiseline i može smanjiti djelotvornost Andola C. S druge strane, acetilsalicilna kiselina povećava bioraspoloživost acetazolamida i povećava rizik njegovih neželjenih reakcija. Treba izbjegavati istovremenu primjenu Andola C i acetazolamida.

Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI) inhibiraju agregaciju trombocita i katkad mogu povećati sklonost krvarenju. Istovremena primjena Andola C može povećati rizik tih neželjenih reakcija, ali rizik je mali uz kratkotrajnu primjenu Andola C.

Askorbinska kiselina pojačava apsorpciju željeza iz probavnog trakta, 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.

Askorbinska kiselina u Andolu C je 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 acetilsalicilne kiseline) takođe 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 acetilsalicilnu kiselinu ne bi se smjeli uzimati tokom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako je to prijeko potrebno. Ukoliko žene koje nastoje zatrudnjeti uzimaju lijekove koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu ili ih uzimaju tokom 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 kod majki koje uzimaju acetilsalicilnu kiselinu mogu biti veće od koncentracija u majčinoj cirkulaciji.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s prijevremenim zatvaranjem ductusa arteriosus (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 produženom trajanju krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i nakon vrlo niskih doza
- inhibiciji kontrakcije maternice što može dovesti do odgođenog ili produženog poroda.

Posljedično, acetilsalicilna kiselina je kontraindikovana tokom trećeg tromjesečja trudnoće. Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno uticati na trudnoću ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja potiču zabrinutost o povezanom riziku od pobačaja i malformacija nakon uporabe inhibitora sinteze prostaglandina tokom rane faze trudnoće.

Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. Dostupni podaci ne podržavaju bilo kakvu povezanost između uzimanja acetilsalicilne kiseline i povećanog rizika od pobačaja. Postojeći epidemiološki podaci za acetilsalicilnu kiselinu vezano za malformacije nisu dosljedni, ali povećan rizik od nastanka gastrohize se ne može isključiti. U prospektivnom ispitivanju u kojem je acetilsalicilna kiselina davana 14800 parova majki i djece u ranoj fazi trudnoće (od prvog do četvrtog mjeseca) nije utvrđena povezanost acetilsalicilne kiseline s povećanom stopom nastanka malformacija. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.)

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Andol C ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

Kategorije učestalosti neželjenih reakcija:

- 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 izolovane izvještaje)
- —nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)-

Organski sistemi	Neželjene reakcije
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nepoznat o Rinitis
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Nepoznato

	Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije)
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Nepoznato Bronhospazam Astmatske reakcije
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Nepoznato: Povećani rizik od krvarenja
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Nepoznato Dispepsija mučnina povraćanje proljevi, bol u trbuhu Krvarenje iz probavnog sistema koje u nekim slučajevima može dovesti do anemije, ulkusi u probavnom sistemu koji mogu dovesti do perforacije i krvarenja
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Nepoznato Poremećaji jetrene funkcije. Reyev sindrom (posebno kod djece s povišenom temperaturom, gripom ili vodenim ospicama).
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Nepoznato Urtikarija Angioedem

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

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

4.9. Predoziranje

Osim gastričnih tegoba i mogućeg pojačanog izlučivanja oksalata, akutni ili hronični unos velikih doza vitamina C nema toksičnih učinaka. Konzumacije jednokratne velike doze acetilsalicilne kiseline (više desetaka grama) uzrokuje akutno trovanje, a ponovljeni unos doza od oko 100 mg/kg ili više rezultira znacima hroničnog trovanja (salicilizam). U oba slučaja, manifestacije u podlozi imaju pretjerano izražene osnovne učinke acetilsalicilne kiseline (sklonost krvarenju, oštećenje želučane sluznice) i poremećaj acido-bazne i elektrolitske ravnoteže, dehidraciju, hiperglikemiju ili hipoglikemiju. Nakon akutnog unosa visoke doze, smrtni slučajevi opisani su s dozama od 30 grama 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 centralnog nervnog sistema - 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 centralnog nervnog sistema - stupor, koma, depresija disanja, kardiovaskularni kolaps s asfiksijom 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 hroničnog trovanja su šum u ušima (tinitus), gubitak sluha, nejasan vid, glavobolja, omaglica, konfuzija, pojačano znojenje i

žedanje, 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

Farmakoterapijska skupina:

Farmakoterapijska grupa: pripravci s učinkom na nervni sistem, ostali analgetici i antipiretici, salicilna kiselina i derivati

ATK oznaka: N02BA01

5.1. Farmakodinamička svojstva

Glavni učinci acetilsalicilne kiseline su supresija upale, analgezija, sniženje povišene tjelesne temperature i inhibicija agregacije trombocita. Protivupalni učinak posljedica je inhibicije enzima ciklooksigenaze s posljedično smanjenim stvaranjem prostaglandina, indukcija ciklooksigenaze na sintezu protivupalnih lipoksina, te direktna inhibicija sinteze nekih protivupalnih 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 prenosa signala s prvog na drugi neuron senzornog puta u stražnjim rogovima kičmene 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 acetilsalicilne 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 faktora koagulacije ovisinih o vitaminu K i blago fibrinolitičko djelovanje.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija acetilsalicilne 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 acetilsalicilne kiseline a oko 30% u obliku salicilatne kiseline. I acetilsalicilna i salicilatna kiselina su biološki aktivne. Vršne koncentracije obaju molekula postižu se 0.25 do 2 sata nakon primjene. Apsorpcija askorbinske kiseline iz probavnog sistema odvija se transportnim sistemom koji je zasitljiv, a aktivnost/kapacitet ovise mu o koncentraciji u probavnom sistemu 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

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

Eliminacija salicilne kiseline je prvenstveno metabolizmom - svega 5-10% 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 salicilne kiseline koje se izlučuju bubregom. Ta su dva metabolička puta zasitljiva. Stoga se pri visokim dozama eliminacija salicilne

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 salicilne kiseline izlučen nepromijenjen mokraćom. Kada je urin vrlo alkalni, dio salicilne kiseline koji se eliminiše neizmijenjen bubregom može iznositi i 60-70% i eliminacija je ubrzana. I acetilsalicilna i salicilna kiselina prolaze krvno-moždano barijeru, placentalnu barijeru i izlučuju se u majčinom mlijeku.

Dnevnom unosom od 200-250 mg 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 neapsorbovane.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije kod životinja su pokazale da salicilati uzrokuju kongenitalna oštećenja uključujući frakture kičme i lobanje, rascjep nepca, oštećenja očiju i malformacije centralnog nervnog sistema, unutrašnjih organa i kostiju. Iako je primijećeno da upotreba salicilata tokom trudnoće kod ljudi može povećati rizik oštećenja fetusa, kontrolirane studije s acetilsalicilnom kiselinom nisu pokazale znakove teratogenosti. Nema dokumentiranih podataka o mutagenosti, teratogenosti i kancerogenosti kod životinja nakon primjene prosječnih humanih doza askorbinske kiseline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Citratna kiselina, bezvodna
Natrij hidrogenkarbonat
Natrij karbonat, bezvodni
Natrij dihidrogen citrat
Natrij citrat
Povidon K-30
Manitol
Natrij dokuzat
Simetikon
Natrij ciklamat
Saharin natrij
Aroma limun „KS“, 145

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

Rok trajanja lijeka u primjeni nakon prvog otvaranja tube:

Tablete je najbolje utrošiti u roku 12 mjeseci nakon prvog otvaranja tube.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

Tabu treba dobro zatvoriti nakon uzimanja tablete.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja

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

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih uputa.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

Pliva Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
Zagreb, Republika Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Pliva Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
Zagreb, Republika Hrvatska

8. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet:

PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10
Sarajevo, BiH

9. Datum i broj dozvole za stavljanje lijeka u promet:

04-07.3-2-4504/21 od 12.07.2022.

Datum revizije Sažetka karakteristika lijeka:

12.07.2022.