

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ascalcin, 300 mg + 100 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 300 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*) i 100 mg wapnia w postaci 775 mg laktogluconianu wapnia (*Calcii lactogluconas*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sodu wodorowęglan (239 mg sodu/tabletkę)
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Gorączka i dolegliwości bólowe związane z przeziębieniem i grypą.
Bóle o lekkim i średnim nasileniu (bóle zębów, nerwobóle, bóle stawów i mięśni, bóle głowy).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:
stany gorączkowe i bóle różnego pochodzenia: 1 lub 2 tabletki 4 razy na dobę.
Maksymalna dawka dobową: 10 tabletek.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat): 1 lub 2 tabletki 3 razy na dobę.
Maksymalna dawka dobową: 6 tabletek.

Sposób podawania

Tabletkę rozpuścić w 1/2 szklanki przegotowanej, letniej wody, wymieszać i wypić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, inne salicylany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy, stany zapalne przewodu pokarmowego.
Astma oskrzelowa współistniejąca z polipami nosa (wywołanymi lub nasilonymi przez kwas acetylosalicylowy).

Skazy krwotoczne, zaburzenia krzepnięcia krwi, stosowanie leków przeciwzakrzepowych.

Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej (w cukrzycy, mocznicy, tężycze).

Znacznie zwiększone stężenie wapnia we krwi.

Ciężka niewydolność nerek, wątroby.

Ciężka niewydolność serca.

Nie stosować w trzecim trymestrze ciąży.

Nie podawać dzieciom w wieku do lat 12 ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując Ascalcin w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
- choroby alergiczne (astma oskrzelowa, katar sienny);
- krwotoki maciczne, nasilone krwawienia miesiączkowe;
- przed zabiegami chirurgicznymi (nie przyjmować leku co najmniej przez 5 dni);
- dna (skaza moczanowa);
- przebyta choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, a także po przebytych krwawieniach z przewodu pokarmowego;
- jednoczesne leczenie lekami przeciwzakrzepowymi (doustne przeciwvitaminy K, heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe, leki przeciwplatekcyjne – tyklopidyna, indobufen);
- niewydolność nerek, wątroby;
- stosowanie wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej;
- nadciśnienie tętnicze;
- niewydolność serca;
- u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat); należy podać mniejsze dawki - patrz: dawkowanie;
- u pacjentów będących na diecie ubogosodowej (ze względu na zawartość sodu wodorowęglanu - 239 mg sodu/tabletkę).

Lek zawiera 239-478 mg sodu na dawkę, należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Picie alkoholu podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego może nasilać działanie drażniące na przewód pokarmowy.

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego u dzieci do 12 lat w przypadku zakażeń wirusem ospy wietrznej lub grypy, może spowodować wystąpienie rzadkiej choroby, powodującej uszkodzenie wątroby i mózgu tzw. zespołu Reye'a.

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz wpływ na przewód pokarmowy).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwas acetylosalicylowy wypiera z połączeń z białkami uprzednio związane preparaty, zwiększając we krwi wolne frakcje tych leków i w konsekwencji ich działanie farmakologiczne, np. działanie hipoglikemizujące doustnych leków przeciwcukrzycowych z grupy sulfonilomocznika, działanie przeciwzakrzepowe środków z grupy kumaryny i heparyny oraz działanie leków przeciwgruźliczych (pochodnych kwasu p-aminosalicylowego), penicylin, sulfonamidów, digoksyny i fenytoiny. Podawany jednocześnie z sulfonamidami nie tylko nasila ich działanie, ale również skraca okres działania.

Nasila działania niepożądane metotreksatu.

Kwas acetylosalicylowy działa synergicznie z innymi lekami przeciwzapalnymi, przeciwgorączkowymi i przeciwbólowymi. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z innymi lekami z grupy NLPZ lub lekami kortykosteroidowymi, zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Oslabia działanie probenecydu stosowanego w leczeniu dny; występuje zjawisko konkurencji o mechanizmy transportu w cewkach nerkowych i skutkiem tego szybkość wydalania kwasu acetylosalicylowego znacznie się zmniejsza, doprowadzając do jego kumulacji.

Podczas jednoczesnego stosowania osłabia działanie spironolaktonu i innych leków moczopędnych.

Barbiturany i propranolol zmniejszają działanie kwasu acetylosalicylowego.

Leki zobojętniające kwas solny, zmniejszają jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym.

Jednoczesne picie alkoholu, zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego.

Wapń zmniejsza wchłanianie tetracyklin i związków fluoru; w celu uniknięcia tej interakcji wymagana jest trzygodzinna przerwa pomiędzy podaniem wymienionych preparatów i związków wapnia. Duże dawki wapnia podawane równocześnie z glikozydami nasercowymi (pochodne digoksyny i strofantyny) nasilają ich działanie i mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca. Moczopędne leki tiazydowe zwiększają wchłanianie zwrotne wapnia i stwarzają ryzyko hiperkalcemii.

Duże dawki wapnia w skojarzeniu z witaminą D mogą osłabiać działanie werapamilu i innych leków blokujących kanał wapniowy.

4.6 Wpływ na płodność ciąży i laktację

Składniki leku przenikają przez barierę łożyska do tkanek płodu. Preparat nie powinien być stosowany w czasie ciąży. Bezwzględnie nie należy go stosować w trzecim trymestrze ciąży, gdyż lek może powodować wady rozwojowe płodu i komplikacje podczas porodu.

W niewielkich ilościach przenika do mleka kobiety karmiącej piersią. W przypadku doraźnego stosowania nie ma konieczności przerywania karmienia piersią. Jednakże w przypadku regularnego przyjmowania dużych dawek kwasu acetylosalicylowego, karmienie piersią należy wcześniej przerwać.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ascalcin, stosowany w zalecanych dawkach, nie powoduje upośledzenia sprawności psychofizycznej, zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit:

- nudności, wymioty, bóle brzucha;
- zaostrenie lub nawrót choroby wrzodowej;
- nadżerki błony śluzowej i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia układu nerwowego:

- zawroty głowy, pocenie się, szum w uszach.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

- zaburzenia krzepnięcia krwi, nasilone krwawienia miesiączkowe.

Zaburzenia układu immunologicznego:

- u osób nadwrażliwych mogą pojawić się zmiany skórne: rumień, pokrzywka;
- uważa się, że kwas acetylosalicylowy jako haptenu może wywołać napad astmy oskrzelowej u dorosłych lub duszności.

W związku z leczeniem lekami z grupy NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolności serca.

Długotrwałe stosowanie dużych dawek może spowodować przedawkowanie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W razie przypadkowego spożycia dawki znacznie przewyższającej zalecaną dawkę dobową, mogą wystąpić objawy przedawkowania (związane z obecnością kwasu acetylosalicylowego): przyspieszenie oddechu, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia i słuchu (szumy uszne), bóle i zawroty głowy, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i elektrolitowej (np. ubytek potasu), zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zmiany skórne.

W przypadku ostrego zatrucia (200 mg - 500 mg kwasu acetylosalicylowego na kilogram masy ciała) mogą wystąpić: majaczenie, drżenie, duszność, nadmierna potliwość, pobudzenie psychoruchowe, wysoka gorączka, śpiączka.

Leczenie przedawkowania: jeśli pacjent zgłosi się w ciągu doby od zatrucia należy przeprowadzić płukanie żołądka z zastosowaniem węgla aktywnego.

Podstawą leczenia jest uzupełnienie płynów i elektrolitów w celu wyrównania zaburzeń metabolicznych (kwasicy, hipokalemii, odwodnienia) oraz unormowanie temperatury ciała i czynności oddechowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kwas salicylowy i jego pochodne, kwas acetylosalicylowy w skojarzeniu z innymi lekami z wyjątkiem psycholeptyków.

Kod ATC: N02BA51

Mechanizm działania

Ascalcin jest lekiem o skojarzonym działaniu kwasu acetylosalicylowego i wapnia. Wykazuje działanie przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne. Odpowiedni dobór składników Ascalcinu chroni błonę śluzową żołądka przed drażniącym działaniem kwasu acetylosalicylowego. Kwas acetylosalicylowy zawarty w leku wywiera głównie działanie przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwzkrzepowe.

Działanie przeciwgorączkowe kwasu acetylosalicylowego (dawka od 2,0 g do 3,0 g na dobę) zależy od jego działania ośrodkowego. Wpływa on bowiem na podwzgórze, które uruchamia mechanizmy powodujące utratę ciepła. Obniżenie nadmiernie podwyższonej temperatury następuje poprzez rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych i wzmożone wydzielanie potu. Nie hamuje produkcji ciepła.

Udowodniono, że kwas acetylosalicylowy *działa przeciwbólowo* w dwojaki sposób: działa hamująco na ośrodki podkorowe mózgu, a ponadto hamuje percepcję bólu w zakończeniach czuciowych.

Działanie przeciwbólowe występuje przy dawce od 2,0 g do 3,0 g na dobę. Salicylany nie wywierają wpływu na bóle pochodzenia trzewnego, natomiast korzystnie działają w przypadku bólów głowy, mięśni i stawów, neurobólów, artropatii, radikulopatii.

W stanach zapalnych lek zmniejsza ból przez działanie przeciwobrzękowe i przeciwzapalne.

Działanie przeciwzapalne następuje w wyniku blokowania aktywności cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (COX₁ i COX₂) i związane jest z hamowaniem syntezy prostaglandyn, a także ze zdolnością do reagowania z wolnymi rodnikami hydroksylowymi uwalnianymi przez uaktywnione procesem zapalnym granulocyty obojętne. Kwas acetylosalicylowy stabilizuje błony komórkowe i lizosomalne. Blokuję funkcje neutrofilów i migrację makrofagów. Uruchamia odpowiedź immunologiczną fazy zapalenia poprzez zmniejszenie aktywności uwalnianych enzymów lizosomalnych. W obszarze zapalenia kwas acetylosalicylowy ulega oksydacyjnej dekarboksylacji i w ten sposób niszczy wolne rodniki tlenowe. Działanie przeciwzapalne występuje dopiero po kilkudniowym podawaniu dawek od 4,0 g do 6,0 g na dobę.

Zawarty w leku mleczanoglukonian wapnia jest łatwo wchłanianym związkiem dostarczającym jonów wapnia. Jony wapnia wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwwysiękowe i przeciwalergiczne. Wapń jest niezbędnym składnikiem uczestniczącym w tworzeniu i mineralizacji tkanki kostnej zarówno w okresie wzrostu, jak i w wieku dojrzałym. Odgrywa on niezwykle ważną rolę w takich procesach jak: krzepnięcie krwi, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, reakcje enzymatyczne i przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Współuczestniczy w skurczach mięśni gładkich, prądkowanych oraz mięśnia sercowego. Wapń reguluje gospodarkę wodną

organizmu i utrzymuje równowagę elektrolitową. Pełni także rolę przekaźnika, dzięki któremu bodźce chemiczne, fizyczne lub hormonalne przekształcane są w określone działanie biologiczne (jest przekaźnikiem II rzędu dla hormonów i neurohormonów - przekaźników I rzędu). Uczestniczy w przewodzeniu impulsów nerwowych i wpływa na zakończenia presynaptyczne w układzie nerwowym. Bierze udział w procesach gromadzenia i uwalniania niektórych hormonów, m.in.: reguluje wydzielanie parathormonu (PHT).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zależnie od dawki, salicylany wywierają różny wpływ na proces oddychania. Stosowane w dawkach leczniczych pobudzają procesy utleniania w tkankach i zwiększają stężenie CO₂ we krwi, co z kolei wpływa pobudzająco na ośrodek oddychania i powoduje zwiększenie wentylacji płuc. Częstość oddechów nie ulega zmianie. Kwasica oddechowa rozwija się w przypadku równoczesnego stosowania z salicylanami leków hamujących czynność ośrodka oddychania, takich jak opioidy lub barbiturany (hamują one bowiem, wrażliwość ośrodka oddychania na CO₂ i powodują wzrost jego stężenia we krwi). Salicylany w większych dawkach pobudzają bezpośrednio czynność ośrodka oddychania zwiększając głębokość i częstość oddechów. Ta hiperwentylacja płuc powoduje z kolei zmniejszenie stężenia CO₂ w płucach co wywołuje zasadowicę oddechową. Stan ten jest wyrównywany zmniejszaniem zasobu zasad krwi przez wydalanie większej ilości wodorowęglanów przez nerki; równocześnie wydalaniu ulegają jony sodu (Na⁺) i potasu (K⁺). Organizm uruchamiając procesy obronne doprowadza do wyrównywania zasadowicy oddechowej. Duże dawki salicylanów powodują dalsze zmniejszanie się pH krwi i stężenia wodorowęglanów oraz hamują wrażliwość ośrodka oddechowego na dwutlenek węgla. Następnie wytwarza się niewyrównana kwasica oddechowa.

Toksyczne dawki salicylanów po okresie pobudzenia hamują czynność ośrodka oddychania, porażają ośrodek naczynioruchowy i zaburzając ukrwienie nerek prowadzą do zahamowania wydzielania z moczem kwasu siarkowego i fosforowego, które gromadzą się w organizmie. Dochodzi również do nagromadzenia się we krwi dużych ilości kwasu acetooctowego, pirogronowego i mlekowego. Doprowadza to do wystąpienia kwasicy metabolicznej (przy stężeniu salicylanów we krwi około 50 mg/100 ml). Stężenie 35 mg/100 ml salicylanów we krwi jest granicą, której nie należy przekraczać, w przeciwnym przypadku dochodzi do zasadowicy oddechowej i łańcucha zaburzeń metabolicznych.

Salicylany w większych dawkach uszkadzają fosforylację oksydacyjną w organellach komórkowych prowadząc do zmniejszenia biosyntezy wysokoenergetycznych połączeń fosforu. Działanie to odbija się niekorzystnie na biosyntezie białek, kwasów tłuszczowych, glukoneogenezie i wchłanianiu zwrotnym aminokwasów w cewkach nerkowych. We krwi zwiększa się stężenie cholesterolu, wzrasta zużycie amin katecholowych, kortykotropiny i hamowanie wychwyty jodu.

Pochodne kwasu salicylowego mogą wywołać owrzodzenia i krwawienia z błony śluzowej żołądka. Mechanizm wrzodotwórczego działania salicylanów jest związany z ich miejscowo drażniącymi właściwościami, jak również hamowaniem syntezy prostaglandyny (PGE) w ścianie żołądka. Działa ona miejscowo i jest niezbędna w cytoprotekcji błony śluzowej, zahamowanie jej produkcji może doprowadzić do powstania ubytków w błonie śluzowej. Wykazano następujące mechanizmy prowadzące do uszkodzenia błony śluzowej przez kwas acetylosalicylowy:

- zwiększa on przepuszczalność bariery śluzówkowej nasilając przepływ wsteczny jonów wodorowych,
 - uszkadza warstwę ochronną śluzu żołądkowego oraz hamuje jego wytwarzanie i wydzielanie,
 - zmniejsza agregację płytek, co powoduje nasilenie zmian krwotocznych,
 - zmniejsza zawartość ATP oraz fosfokreatyny w błonie śluzowej żołądka, co osłabia jej odporność.
- Kwas acetylosalicylowy wpływa na metabolizm kwasu askorbowego zmniejszając jego stężenie.

W składzie leku wykorzystano skojarzone działanie przeciwwzpalne kwasu acetylosalicylowego i wapnia. Odpowiedni dobór składników Ascalcinu chroni błonę śluzową żołądka przed drażniącym działaniem kwasu acetylosalicylowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwas acetylosalicylowy łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego częściowo już w żołądku, głównie zaś w górnym odcinku jelita cienkiego. Wchłanianie przebiega zgodnie z zasadami dyfuzji biernej. Stopień wchłaniania salicylanów zależy od wartości pH w danym odcinku przewodu pokarmowego jak również od rozdrobnienia preparatu i jego rozpuszczalności w wodzie.

Acetylosalicylan sodowy otrzymany po rozpuszczeniu tabletki Ascalcin w wodzie jest substancją całkowicie zjonizowaną i nierozpuszczalną w tłuszczach. W tej postaci nie jest absorbowany przez błonę śluzową żołądka i nie powoduje jej podrażnienia. Wchłanianie następuje w górnym odcinku jelita cienkiego. W ścianie jelit acetylosalicylan pod wpływem specyficznych esteraz ulega hydrolizie do salicylanu.

Wapń po podaniu doustnym w około 30% ulega wchłonięciu, a pozostała część zostaje wydalona z organizmu. Proces wchłaniania odbywa się głównie w początkowym odcinku jelita cienkiego na zasadzie transportu aktywnego, oraz w mniejszym stopniu w końcowym odcinku jelita cienkiego na skutek transportu biernego. Transport jonów wapnia przez błonę śluzową jelita obejmuje następujące etapy:

- wychwyt jonów przez rąbek szczoteczkowy i błonę mikrokosmków;
- transport przez błonę plazmatyczną komórek błony śluzowej;
- wypływ przez błonę podstawnoboczną do płynu pozakomórkowego.

Na wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego mają duży wpływ różne czynniki pokarmowe. Wchłanianie pobudzają aminokwasy zasadowe, laktoza oraz obniżenie pH soku jelitowego, ponadto ulega ono zwiększeniu w okresie ciąży i laktacji. Przyswajanie hamują: kwas fitynowy, wolne kwasy tłuszczowe, fosforany, szczawiany (szpinak, rabarbar) oraz wysokie pH soku jelitowego.

Dystrybucja

Salicylany przenikają do większości tkanek i płynów ustrojowych, w tym do mleka, płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu stawowego, łożyska - głównie dzięki biernej dyfuzji zależnej od pH. Stopień wiązania kwasu salicylowego z białkami zależy od jego stężenia w surowicy. Przy stężeniu w surowicy rzędu 10 mg/dl wiąże się on z białkami w 90%. Przy stężeniach większych (rzędu 40 mg/dl) tylko w 76%. Hipoalbuminemia zwiększa objętość dystrybucji kwasu salicylowego i przenikanie leku do tkanek. Objętość dystrybucji również zależy od stężenia kwasu salicylowego we krwi, waha się od 0,1 l/kg przy małych stężeniach, do 0,35 l/kg przy dużych stężeniach.

Metabolizm

Salicylany są hydrolizowane w ścianie jelit, mikrosomach komórek wątrobowych oraz w krwinkach czerwonych do kwasu salicylowego z udziałem swoistych esteraz. W wątrobie, nerkach, a także w aktywowanych granulocytach obojętnochłonnych kwas salicylowy ulega dalszej hydroksylacji lub sprzęganiu z glicyną lub kwasem glukuronowym. Zidentyfikowano co najmniej siedem metabolitów kwasu salicylowego, ale nie wykazują one aktywności farmakologicznej. Reakcje sprzęgania wymagają udziału wysokoenergetycznych związków i są ograniczone pod względem wydajności przez stopień wysycenia enzymów.

Eliminacja

Kwas salicylowy wydalany jest z moczem zarówno w postaci wolnej (około 10%), jak i metabolitów: kwasu salicylurowego (75%) i glukuronianów.

Nerkowy klirens kwasu salicylowego zależy ściśle od pH moczu. Zakwaszenie moczu zmniejsza wydalanie salicylanów i zwiększa stężenie salicylanów w surowicy, podczas gdy alkalizacja zwiększa wydalanie zmniejszając stężenie w surowicy prawie o połowę. Przy prawidłowym pH moczu od 2% do 14% podanej dawki wydalana się w postaci kwasu salicylowego, natomiast alkalizacja moczu zwiększa wydalanie kwasu do 85% dawki leku. Węgiel aktywowany zmniejsza absorpcję salicylanów z jelit i wydłuża okres półtrwania ($t_{0,5}$) kwasu salicylowego do 30 godzin.

Okres półtrwania salicylanów wynosi od 2 do 4 godzin w większych dawkach od 15 do 20 godzin. Zależność biologicznego okresu półtrwania salicylanów od dawki spowodowana jest tym, że proces eliminacji szybko ulega nasyceniu i w związku z tym przyjmuje on charakter procesu rzędu zerowego. Czas, po którym stężenie leku we krwi osiąga wartość maksymalną (mierzony od chwili pozanaczyniowego podania leku) - t_{max} wynosi od 0,5 do 1 godziny.

W prawidłowych warunkach 98% przesączonego w kłębuszkach nerkowych wapnia ulega resorpcji zwrotnej w cewkach nerkowych, 2% zaś wydalane jest z moczem.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa kwasu acetylosalicylowego jest dobrze udokumentowany w licznych badaniach przedklinicznych. W badaniach na zwierzętach salicylany powodowały uszkodzenie nerek, lecz nie wywoływały innych zmian chorobowych.

Zbadano czy kwas acetylosalicylowy działa mutagennie i rakotwórczo. Nie znaleziono dowodów świadczących o właściwościach mutagennych i rakotwórczych kwasu acetylosalicylowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan
Kwas cytrynowy bezwodny
Powidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry miękkie pakowane w tekturowe pudełko, zawierające 6 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoria Polfa Łódź Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
tel/fax: 22 616 33 48 / 22 617 69 21

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2580

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 grudnia 1992 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 listopada 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27 listopada 2017 r.