

167

2012 -05- 0 8

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etopiryna MAX, 1000 mg, tabletki musujące

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka musująca zawiera 1000 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka musująca.

Tabletki okrągłe, koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Silne dolegliwości bólowe, np.: Bóle głowy różnego pochodzenia (np. migrenowe), bóle mięśni i stawów, bóle zębów, nerwobóle.
- Ból i gorączka w przebiegu przeziębienia i grypy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy należy przyjmować w czasie posiłku. Przed użyciem tabletki rozpuścić w $\frac{3}{4}$ szklanki wody.

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie:

Jednorazowo jedna tabletka.

Dorośli: 1 tabletka raz na dobę. W razie potrzeby dawka może być powtarzana od 2 do 3 razy na dobę. Nie należy przekraczać dawki 3 g na dobę.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu.

Należy poinformować pacjenta, że leczenie objawowe nie powinno trwać dłużej niż 3 dni.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu nie należy stosować w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji, w tym u 20% chorych na astmę oskrzelową lub przewlekłą pokrzywkę. Objawy nadwrażliwości: pokrzywka, a nawet wstrząs, mogą wystąpić w ciągu 3 godzin od przyjęcia kwasu acetylosalicylowego.
- Nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, przebiegająca z objawami takimi jak: skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa, wstrząs;
- Astma oskrzelowa, przewlekłe schorzenia układu oddechowego, gorączka sienna lub obrzęk błony śluzowej nosa, gdyż pacjenci z tymi schorzeniami mogą reagować na niesteroidowe leki przeciwzapalne napadami astmy, ograniczonym obrzękiem skóry i błony śluzowej (obrzęk

- naczynioruchowy) lub pokrzywką częściej niż inni pacjenci;
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy oraz stany zapalne lub krwawienia z przewodu pokarmowego (może dojść do wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub uczynnienia choroby wrzodowej);
 - Ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
 - Ciężka niewydolność serca;
 - Zaburzenia krzepnięcia krwi (np. hemofilia, małopłytkowość) oraz jednoczesne leczenie środkami przeciwzakrzepowymi (np. pochodne kumaryny, heparyna);
 - Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej;
 - Jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych, ze względu na miętoksyczność (patrz punkt 4.5);
 - U dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat), ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a;
 - W okresie trzeciego trymestru ciąży i karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie:

- W pierwszym i drugim trymestrze ciąży;
- W przypadku nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne lub inne substancje alergizujące;
- Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych;
- Produktu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonilomocznika, ze względu na ryzyko nasilenia działania hipoglikemizującego, oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwdnawce;
- U pacjentów z chorobą wrzodową lub krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie;
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz z przewlekłą niewydolnością nerek. U pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego produkt może wywołać napad dny moczowej;
- U pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów i (lub) toczniem rumieniowatym układowym oraz zaburzoną czynnością wątroby produkt należy stosować ostrożnie, gdyż zwiększa się toksyczność salicylanów; u tych pacjentów należy kontrolować czynność wątroby;
- Przyjmowanie produktu w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych;
- Kwas acetylosalicylowy należy odstawić na 5 do 7 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, ze względu na ryzyko wydłużonego czasu krwawienia zarówno w czasie jak i po zabiegu;
- Zachować ostrożność podczas stosowania z metotreksatem w dawkach mniejszych niż 15 mg/tydzień, ze względu na nasilenie toksycznego działania metotreksatu na szpik kostny. Jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach większych niż 15 mg/tydzień jest przeciwwskazane;
- Ostrożnie stosować w przypadku: krwotoków macicznych, nadmiernego krwawienia miesiączkowego, stosowania wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca;
- Podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym nie należy spożywać alkoholu, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego;
- U pacjentów w podeszłym wieku produkt należy stosować w mniejszych dawkach i w większych odstępach czasowych, ze względu na zwiększone ryzyko występowania objawów niepożądanych w tej grupie pacjentów;
- Kwas acetylosalicylowy może powodować skurcz oskrzeli i wywoływać napady astmy lub inne nadwrażliwości. Czynniki ryzyka obejmują: astmę oskrzelową, przewlekłe choroby układu oddechowego, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, polipy błony śluzowej nosa. Ostrzeżenie to dotyczy także pacjentów, u których występują reakcje alergiczne (odczyny skórne, świąd, pokrzywka) na inne substancje;

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

4.5 Interakcje z produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z kwasem acetylosalicylowym:

- Metotreksat w dawkach 15 mg na tydzień lub większych.
Nasilenie toksycznego wpływu metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z preparatami przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza - patrz pkt. 4.3.)

Interakcje wymagające zachowania szczególnej ostrożności:

- Metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień.
Nasilenie toksycznego wpływu metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z preparatami przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza - patrz wyżej);
- Leki przeciwzakrzepowe, np. pochodne kumaryny, heparyna oraz trombolityczne np. streptokinaza i alteplaza lub inne leki hamujące agregację płytek krwi, np. tyklopidyna.
Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekami przeciwzakrzepowymi oraz trombolitycznymi może powodować nasilenie działania przeciwzakrzepowego: zwiększone ryzyko wydłużenia czasu krwawienia i krwotoków, wynikające z wypierania leków przeciwzakrzepowych z ich połączeń z białkami osocza oraz właściwości antyagregacyjnych kwasu acetylosalicylowego;
- Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym salicylany w dużych dawkach.
Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych z kwasem acetylosalicylowym zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawień z przewodu pokarmowego oraz uszkodzenia nerek, na skutek synergistycznego działania tych leków;
- Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI). Zwiększone ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego na skutek synergistycznego działania tych leków;
- Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem, np. benzbromaron, probenecyd
Kwas acetylosalicylowy stosowany jednocześnie z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego, powoduje osłabienie działania leków przeciwnadciśnieniowych (konkurencja w procesie wydalania kwasu moczowego przez kanaliki nerkowe);
- Digoksyna.
Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z digoksyną powoduje zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu, wynikające ze zmniejszonego wydalania digoksyny przez nerki;
- Leki przeciwcukrzycowe, np. insulina, pochodne sulfonilomocznika.
Ze względu na właściwości hipoglikemizujące oraz wypieranie pochodnych sulfonilomocznika z połączeń z białkami osocza, kwas acetylosalicylowy nasila działanie leków przeciwcukrzycowych;
- Leki moczopędne stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach – osłabienie działania moczopędnego poprzez zatrzymanie sodu i wody w organizmie na skutek zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, spowodowanej zmniejszoną syntezą prostaglandyn w nerkach. Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie ototoksyczne furosemidu;
- Glikokortykosteroidy podawane ogólnie, z wyjątkiem hydrokortyzonu stosowanego jako terapia zastępcza w chorobie Addisona, stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym - zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawienia z przewodu pokarmowego oraz zmniejszenie stężenia salicylanów w osoczu w trakcie korytkoterapii i zwiększenie ryzyka przedawkowania salicylanów po zakończeniu przyjmowania glikokortykosteroidów;
- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach - zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, wynikające z hamowania produkcji prostaglandyn, działających rozszerzająco na naczynia krwionośne;
- Kwas walproinowy.

Kwas acetylosalicylowy zwiększa toksyczność kwasu walproinowego, poprzez wypieranie go z połączeń z białkami osocza. Kwas walproinowy nasila działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego ze względu na synergistyczne działanie antyagregacyjne obu leków;

- Alkohol.
Alkohol może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, tj. owrzodzenie błony śluzowej lub krwawienia. W trakcie leczenia nie należy spożywać alkoholu;
- Omeprazol i kwas askorbowy nie wpływają na wchłanianie kwasu acetylosalicylowego;
- Acetazolamid: Kwas acetylosalicylowy może w znacznym stopniu zwiększać stężenie, a tym samym toksyczność acetazolamidu;
- Ibuprofen: Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Z uwagi jednak na ograniczenia wspomnianych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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.

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka oraz płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad serca oraz wad przewodu pokarmowego, związane ze stosowaniem inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnych tygodniach ciąży.

Bezwzględne ryzyko występowania wad układu sercowo-naczyniowego zwiększało się w tych badaniach z wartości <1% do prawie 1,5%. Prawdopodobnie ryzyko występowania powyższych wad wrodzonych zwiększa się wraz ze stosowaniem większych dawek leku a także z wydłużaniem okresu terapii.

U zwierząt, po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn zaobserwowano zwiększone ryzyko obumarcia zapłodnionego jaja w okresie przed i po zagnieżdżeniu się w macicy oraz zwiększone ryzyko obumarcia zarodka lub płodu. Dodatkowo, u zwierząt, po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, donoszono o zwiększonej ilości przypadków różnych wad rozwojowych, w tym wad sercowo-naczyniowych. Kwas acetylosalicylowy nie powinien być stosowany u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W razie stosowania kwasu acetylosalicylowego przez kobiety usiłujące zajść w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę leku przez jak najkrótszy czas. W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn:

- mogą powodować narażenie płodu na:
 - działania toksyczne na układ krążenia i oddechowy (włącznie z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
 - zaburzenia czynności nerek, które mogą ulec progresji do niewydolności nerek i małowodzia;
- mogą powodować narażenie matki i noworodka, w końcowym okresie ciąży, na:
 - możliwość wydłużenia czasu krwawienia oraz działanie antyagregacyjne, które może ujawnić się nawet po zastosowaniu małych dawek,
 - zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzącej do opóźnienia porodu lub przedłużenia akcji porodowej.

W konsekwencji kwas acetylosalicylowy w dawkach 100 mg/dobę lub większych jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Kwas acetylosalicylowy i jego metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Ponieważ jak dotąd, podczas krótkotrwałego stosowania salicylanów przez matki, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, przerywanie karmienia piersią z reguły nie jest konieczne. Jednakże w przypadku regularnego przyjmowania dużych dawek kwasu acetylosalicylowego, karmienie piersią powinno być wcześniej przerwane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Układy i narządy	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	małopłytkowość, niedokrwistość wskutek mikrokrwawień z przewodu pokarmowego, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, leukopenia, agranulocytoza, eozynopenia, zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia, wydłużenie czasu protrombinowego.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje nadwrażliwości z objawami klinicznymi i nieprawidłowymi wynikami odpowiednich badań laboratoryjnych takie jak: astma, łagodne do umiarkowanych reakcje obejmujące skórę, układ oddechowy, układ sercowo-naczyniowy z objawami, takimi jak: wysypka, pokrzywka, obrzęk (w tym naczynioruchowy), zaburzenia oddychania i pracy serca, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa i bardzo rzadko ciężkie reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji oraz u 20% chorych na astmę oskrzelową lub przewlekłą pokrzywkę. Objawy nadwrażliwości: pokrzywka, a nawet wstrząs mogą wystąpić w ciągu 3 godzin od chwili przyjęcia leku.
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy i szumy uszne, będące zazwyczaj objawami przedawkowania. Długotrwałe przyjmowanie leków zawierających kwas acetylosalicylowy może być przyczyną bólu głowy, który nasila się podczas przyjmowania kolejnych dawek.
<i>Zaburzenia oka</i>	Zaburzenia widzenia.
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Szumy uszne (zazwyczaj jako objaw przedawkowania), zaburzenia słuchu, odwracalna utrata słuchu, zawroty głowy.
<i>Zaburzenia serca</i>	Niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe	Wylew krwi do mózgu (szczególnie u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem i (lub) jednocześnie stosujących inne leki przeciwzakrzepowe) potencjalnie zagrażający życiu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	obrzęk płuc pochodzenia pozasercowego (występuje głównie w przewlekłym lub ostrym zatruciu), astma oskrzelowa.
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, zgaga, uczucie pełności w nadbrzuszu, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego, uszkodzenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, perforacje. Owrzodzenie żołądka występuje u 15% pacjentów długotrwale przyjmujących kwas acetylosalicylowy.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ogniskowa martwica komórek wątrobowych, tkliwość i powiększenie wątroby, szczególnie u pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, układowym toczniem rumieniowatym, gorączką reumatyczną lub chorobą wątroby w wywiadzie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wykwity skórne różnego rodzaju, rzadko pęcherze lub płamica.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz, obecność leukocytów i erytrocytów w moczu, martwica brodawek nerkowych, śródmiąższowe zapalenie nerek.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu kwasu acetylosalicylowego mogą wystąpić: nudności, wymioty, szumy uszne i przyspieszenie oddechu.

Obserwowano również inne objawy, takie jak: utrata słuchu, zaburzenia widzenia, bóle głowy, pobudzenie ruchowe, senność i śpiączkę, drgawki, hipertermię. W ciężkich zatruciach występują zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej (kwasica metaboliczna i odwodnienie).

Łagodne lub średnio ciężkie objawy działania toksycznego występują po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 150-300 mg/kg mc. Ciężkie objawy zatrucia występują po zażyciu dawki 300-500 mg/kg mc. Potencjalnie śmiertelna dawka kwasu acetylosalicylowego jest większa niż 500 mg/kg mc.

Zgon w przebiegu zatrucia kwasem acetylosalicylowym obserwowano po przyjęciu przez osoby dorosłe jednorazowej dawki 10-30 g.

Postępowanie po przedawkowaniu:

Pacjenta należy przewieźć do szpitala.

Brak jest specyficznej odtrutki.

Leczenie przedawkowania:

- Sprowokowanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka (w celu zmniejszenia wchłaniania). Takie postępowanie jest skuteczne w czasie 3 - 4 godzin po zażyciu kwasu acetylosalicylowego, a w

przypadku dużej dawki nawet do 10 godzin.

- Podanie węgla aktywowanego w postaci zawiesiny wodnej (50 do 100 g u dorosłych lub 30 do 60 g u dzieci).
- Obniżanie temperatury ciała (w przypadku hipertermii) poprzez utrzymywanie niskiej temperatury otoczenia oraz zastosowanie chłodnych okładów.
- Stałe kontrolowanie gospodarki wodno-elektrolitowej i wyrównywanie zaburzeń.
- W celu przyspieszenia wydalania kwasu acetylosalicylowego przez nerki oraz w leczeniu kwasicy należy podać dożylnie wodorowęglan sodu.
- U pacjentów z prawidłową czynnością nerek można zastosować diurezę alkaliczną aż do pH moczu w granicach 7,5 - 8. W ciężkich zatruciach można zastosować hemodializę lub dializę otrzewnową. Dializa skutecznie usuwa kwas acetylosalicylowy z organizmu oraz ułatwia wyrównanie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej.
- W przypadkach wydłużenia czasu protrombinowego podaje się witaminę K.
- Nie należy stosować leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, np. barbituranów, ze względu na ryzyko zahamowania ośrodka oddechowego.
- Pacjentom z zaburzeniami oddychania należy podać tlen. Jeśli to konieczne, wykonać intubację dotchawiczą i zastosować oddech zastępczy.
- W przypadku występowania wstrząsu zastosować typowe postępowanie przeciwwstrząsowe.
- Należy uzupełniać płyny oraz prowadzić ogólne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kwas salicylowy i jego pochodne.

Kod ATC: N02BA01

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Jest estrem kwasu salicylowego o właściwościach przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych.

Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn – prostaglandyny E₂ (PGE₂), prostaglandyny I₂ (PGI₂) oraz tromboksanu A₂ - na skutek zahamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (hamowanie aktywności COX-1 i (lub) COX-2). Związki te indukują proces zapalny przez działanie leukotaktyczne, zwiększają przepuszczalność naczyń, powstawanie obrzęku, zwiększenie wrażliwości receptorów bólu na działanie neuroprzekaźników (serotoniny, bradykininy, acetylocholino). W podwzgórzu PGE₂ jest silnym czynnikiem gorączkotwórczym i hamowanie jej wytwarzania hamuje powstawanie gorączki.

NLPZ wykazują także działanie przeciwbólowe w słabych bólach nocycyptywnych i w bólach neurogennych wywołanych stanami zapalnymi (lub z innych przyczyn), w których szkodliwe bodźce pobudzają aktywność cyklooksygenazy, zwiększając wytwarzanie nadtlenków i prostaglandyn. Wiele danych wskazuje, że możliwy jest także ośrodkowy mechanizm działania przeciwbólowego niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Kwas acetylosalicylowy hamuje również agregację płytek krwi. Nieodwracalne hamowanie cyklooksygenazy jest szczególnie wyraźne w płytkach krwi, ponieważ nie mogą one ponownie wytworzyć tego enzymu. Przypuszczalnie kwas acetylosalicylowy wywiera również inne działania hamujące na płytki krwi.

Dane z badań doświadczalnych sugerują, że wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi może być hamowany przez ibuprofen, w przypadku jednoczesnego podawania obu leków.

W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), odnotowano osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie

tromboksanu lub agregację płytek. Z uwagi jednak na ograniczenia tych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwas acetylosalicylowy wchłania się z przewodu pokarmowego w 80-100%.

Pokarm nie zmniejsza dostępności biologicznej kwasu acetylosalicylowego, ale może wydłużyć czas wchłaniania.

Szybkość wchłaniania kwasu acetylosalicylowego z form rozpuszczalnych jest większa niż z postaci konwencjonalnych.

Działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe kwasu acetylosalicylowego zastosowanego w postaci zawiesiny (po rozpuszczeniu tabletki w wodzie) rozpoczyna się po 30 minutach od chwili zastosowania, osiągając maksimum po 1-3 godzinach. Po zastosowaniu jednorazowej dawki utrzymuje się przez 3 do 6 godzin.

Pełne działanie przeciwpalne występuje w ciągu 1-4 dni leczenia.

Dystrybucja

Około 33% kwasu acetylosalicylowego wiąże się z białkami, jeśli stężenie w surowicy wynosi 120 µg/ml. Stopień wiązania z białkami zależy od stężenia albumin; u zdrowych osób zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem tego stężenia.

Powstały po hydrolizie kwas salicylowy ulega szybkiej dystrybucji w całym organizmie.

Objętość dystrybucji kwasu salicylowego w stężeniu terapeutycznym wynosi około 0,15 - 0,2 l/kg mc. i zwiększa się wraz ze zwiększaniem stężenia w surowicy.

Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy jest hydrolizowany w osoczu do kwasu salicylowego. Kwas salicylowy jest sprzęgany w wątrobie do kwasu salicylurowego, glukuronidu fenolowego i acylowego oraz wielu innych metabolitów.

Eliminacja

Okres półtrwania kwasu acetylosalicylowego w osoczu wynosi około 2-3 godzin, a kwasu salicylowego około 6 godzin.

W przeciwieństwie do innych salicylanów, nie zhydrolizowany kwas acetylosalicylowy nie kumuluje się w surowicy krwi po wielokrotnym podaniu.

Tylko około 1% doustnej dawki kwasu acetylosalicylowego wydala się z moczem w postaci nie zhydrolizowanej, pozostała część wydalana jest z moczem w postaci kwasu salicylowego i jego metabolitów.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, po jednorazowym podaniu kwasu acetylosalicylowego 80-100% dawki wydalone jest z moczem w ciągu 24-72 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa kwasu acetylosalicylowego jest dobrze udokumentowany w licznych badaniach nieklinicznych.

W badaniach na zwierzętach salicylany powodowały uszkodzenie nerek, lecz nie wywoływały innych zmian chorobowych. Kwas acetylosalicylowy został przebadany pod kątem działania mutagennego i rakotwórczego. Nie znaleziono dowodów, świadczących o właściwościach mutagennych i rakotwórczych kwasu acetylosalicylowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu wodorowęglan
Powidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/papier/PE zawierające 9 tabletek musujących w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20159

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

22/05/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22/05/2012