ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА-ДАРНИЦЯ

(ACETYLSALICYLIC ACID-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: acetylsalicylic acid;

1 таблетка містить ацетилсаліцилової кислоти 500 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, крохмаль картопляний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею, з фаскою.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики та антипіретики.

Ацетилсаліцилова кислота. Код АТХ N02B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ацетилсаліцилова кислота – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), похідне саліцилату. Головним механізмом дії ацетилсаліцилової кислоти є інактивація ферменту ЦОГ (циклооксигенази), внаслідок чого зменшується продукція медіаторів запалення: простагландинів, простациклінів і тромбоксану. Зниження синтезу простагландинів призводить до зменшення їх впливу на центри терморегуляції, що призводить до зниження температури, підвищеної внаслідок запалення. Зменшує сенсибілізуючий вплив простагландинів на чутливі до болю нервові закінчення, що зменшує їх чутливість до медіаторів болю. Необоротне пригнічення синтезу тромбоксану А2 у тромбоцитах зумовлює антиагрегантну дію ацетилсаліцилової кислоти.

Фармакодинаміка ацетилсаліцилової кислоти залежить від добової дози:

малі дози – 30−325 мг – спричиняють гальмування агрегації тромбоцитів;

середні дози – 1,5−2 г – чинять аналгетичну та жарознижувальну дію;

великі дози – 4 г – чинять протизапальну дію.

У дозі менше 4 г ацетилсаліцилова кислота затримує екскрецію сечової кислоти.

Фармакокінетика.

При прийомі внутрішньо майже повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (T_{max}) становить 10−20 хвилин. T_{max} загального саліцилату, що утворюється внаслідок метаболізму, становить 0,3−2 години. Ступінь зв'язування з білками плазми крові становить 49−70 %. На 50 % метаболізується при первинному проходженні через печінку. Утворюється гліцилкон'югат саліцилової кислоти. Виводиться з організму нирками у вигляді метаболітів. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить 20 хвилин. $T_{1/2}$ для саліцилової кислоти – приблизно 2 години. Проникає у грудне молоко, синовіальну рідину, ліквор.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Лікування легкого та помірно вираженого, гострого больового синдрому (головний, зубний біль, біль у суглобах та зв'язках, біль у спині).

· Симптоматичне лікування гарячки та/або больового синдрому при застудних захворюваннях.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів або до будь-якого допоміжного компонента лікарського засобу.

· Бронхіальна астма, спричинена застосуванням саліцилатів або інших НПЗЗ в анамнезі.

· Гострі шлунково-кишкові виразки.

· Геморагічний діатез.

· Виражена ниркова недостатність.

· Виражена печінкова недостатність.

· Виражена серцева недостатність.

· Комбіноване застосування з метотрексатом у дозуванні 15 мг на тиждень або більше (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказання для одночасного застосування.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату у дозах 15 мг/тиждень і більше підвищує гематологічну токсичність (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми).

Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю.

При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату в дозах менше ніж 15 мг/тиждень підвищується гематологічна токсичність метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми).

Одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти з ібупрофеном перешкоджає незворотному інгібуванню тромбоцитів ацетилсаліциловою кислотою. Лікування ібупрофеном пацієнтів із ризиком кардіоваскулярних захворювань може обмежувати кардіопротекторну дію ацетилсаліцилової кислоти.

При одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та антикоагулянтів, тромболітиків/інших інгібіторів агрегації тромбоцитів/гемостазу підвищується ризик кровотечі.

При одночасному застосуванні високих доз саліцилатів із НПЗЗ (через взаємопосилювальний ефект) підвищується ризик виникнення виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

При застосуванні із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну підвищується ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі внаслідок можливого ефекту синергізму.

При одночасному застосуванні з дигоксином концентрація останнього в плазмі підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.

При одночасному застосуванні високих доз ацетилсаліцилової кислоти та антидіабетичних препаратів із групи похідних сульфонілсечовини або інсуліну посилюється гіпоглікемічний ефект останніх за рахунок витіснення сульфонілсечовини, зв'язаної з протеїнами плазми, ацетилсаліциловою кислотою.

Діуретики у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти знижують клубочкову фільтрацію завдяки зниженню синтезу простагландинів у нирках.

Системні глюкокортикостероїди (включаючи гідрокортизон, який застосовується для замісної терапії при хворобі Аддісона) знижують рівень саліцилатів у крові та підвищують ризик передозування після закінчення лікування, а також підвищується ризик кровотеч ШКТ.

Ангіотензинперетворювальні ферменти (АПФ) у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти спричиняють зниження фільтрації в клубочках внаслідок інгібування вазодилататорного ефекту простагландинів та зниження антигіпертензивного ефекту.

При одночасному застосуванні з вальпроєвою кислотою ацетилсаліцилова кислота витісняє її із зв'язку з протеїнами плазми, підвищуючи токсичність останньої.

Алкоголь спричиняє пошкодження слизової оболонки ШКТ і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти і алкоголю.

Одночасне застосування з урикозуричними засобами, такими як бензобромарон, пробенецид, знижує ефект виведення сечової кислоти (внаслідок конкуренції виведення сечової кислоти нирковими канальцями).

Особливості застосування.

Ацетилсаліцилову кислоту-Дарниця необхідно застосовувати з особливою обережністю у таких випадках:

· індивідуальна підвищена чутливість до аналгетичних, протизапальних, протиревматичних засобів та наявністю інших видів алергії;

· шлунково-кишкові виразки в анамнезі, а також хронічна або рецидивуюча виразкова хвороба або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі;

· при супутньому лікуванні антикоагулянтами;

· порушення функції печінки.

Лікарський засіб також слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок або хворим із порушеннями кровообігу (наприклад, патологія судин нирок, застійна серцева недостатність, гіповолемія, обширні операції, сепсис або значні крововтрати), оскільки ацетилсаліцилова кислота може також збільшити ризик порушення функції нирок та гострої ниркової недостатності. У пацієнтів з тяжкою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази ацетилсаліцилова кислота може викликати гемоліз або гемолітичну анемію, особливо за наявності факторів, які можуть збільшити ризик гемолізу, наприклад високі дози лікарського засобу, гарячка або гострий інфекційний процес.

У пацієнтів з алергічними ускладненнями, у тому числі з бронхіальною астмою, алергічним ринітом, кропив’янкою, шкірним свербежем, набряком слизової оболонки та поліпозом носа, а також при їх поєднанні з хронічними інфекціями дихальних шляхів та у хворих із підвищеною чутливістю до НПЗЗ на тлі застосування препарату можливий розвиток бронхоспазму або нападу бронхіальної астми, або інших реакцій підвищеної чутливості.

При хірургічних операціях (у тому числі стоматологічних) застосування препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, може підвищити ймовірність появи/посилення кровотечі, що зумовлено пригніченням агрегації тромбоцитів впродовж деякого часу після застосування ацетилсаліцилової кислоти.

У низьких дозах ацетилсаліцилова кислота може знижувати виведення сечової кислоти. Це може призвести до виникнення подагри у пацієнтів зі зниженим виведенням сечової кислоти.

У разі застосування перед початком прийому ібупрофену як знеболювального засобу пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем.

Тривале застосування аналгетиків може призводити до появи головного болю.

Частий прийом знеболювальних засобів може викликати тимчасове порушення роботи нирок з

ризиком розвитку ниркової недостатності (аналгетична нефропатія). Ризик вищий, коли одночасно застосовуються декілька різних аналгетиків.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або ембріональний/внутрішньоутробний розвиток. Наявні дані епідеміологічних досліджень вказують на ризик викидня та вад розвитку плода після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на початку вагітності. Ризик підвищується залежно від збільшення дози та тривалості терапії. Наявні епідеміологічні дані не підтверджують зв'язку між застосуванням ацетилсаліцилової кислоти та підвищеним ризиком викидня. Дані щодо виникнення вад розвитку не є послідовними, проте підвищений ризик гастрошизису не може бути виключений при застосуванні лікарського засобу. Результати проспективного дослідження впливу на ранній термін вагітності (1−4-й місяць) за участі приблизно 14800 пар жінка-дитина не вказують на будь-який зв'язок із підвищеним ризиком розвитку мальформацій.

Дослідження на тваринах вказують на репродуктивну токсичність.

Під час I і II триместрів вагітності препарати, що містять ацетилсаліцилову кислоту, не слід призначати без чіткої клінічної необхідності. У жінок, які ймовірно можуть бути вагітними, або вагітним у I і II триместрах вагітності доза препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування якомога коротшою.

Під час III триместру вагітності саліцилати можуть впливати на плід наступним чином:

· серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);

· порушення функції нирок з можливим наступним розвитком ниркової недостатності з олігогідроамніозом.

На жінку і дитину в кінці вагітності саліцилати можуть впливати наступним чином:

· можливе подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може виникнути навіть після дуже низьких доз;

· гальмування скорочень матки, що може призвести до затримки або подовження тривалості пологів.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти у великих дозах незадовго до пологів може призвести до внутрішньочерепних кровотеч, особливо у недоношених дітей.

Зважаючи на це, ацетилсаліцилова кислота протипоказана під час III триместру вагітності.

Саліцилати та їх метаболіти потрапляють у грудне молоко в невеликих кількостях.

Оскільки не було виявлено шкідливого впливу препарату на дитину після прийому жінками у період лактації, переривати годування груддю не потрібно. Однак у випадках регулярного застосування або при застосуванні високих доз годуваня груддю необхідно припинити на ранніх етапах.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не відзначалося.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб слід приймати внутрішньо після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини. Не можна застосовувати довше 3−5 діб без консультації лікаря.

Дорослі та діти віком від 15 років.

500−1000 мг як одноразова доза. Повторне застосування можливе через 4−8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 4 г.

Попередження.

Для хворих із супутніми порушеннями функції печінки або нирок необхідно знизити дозу лікарського засобу або збільшити інтервал між застосуваннями.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 15 років.

Не слід застосовувати препарати, які містять ацетилсаліцилову кислоту, дітям із гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ), яка супроводжується або не супроводжується підвищенням температури тіла. При деяких вірусних захворюваннях, особливо ґрипі А, ґрипі В та вітряній віспі, існує ризик розвитку синдрому Рея, який є дуже рідкісною, але небезпечною для життя хворобою, що потребує невідкладного медичного втручання. Ризик може бути підвищеним, якщо ацетилсаліцилова кислота застосовується як супутній лікарський засіб, проте причинно-наслідковий зв’язок у цьому випадку недоведений. Якщо вказані стани супроводжуються тривалим блюванням, це може бути ознакою синдрому Рея.

Передозування.

Передозування саліцилатів можливе через хронічну інтоксикацію, що виникла внаслідок тривалої терапії (застосування понад 100 мг/кг/добу більше 2 днів може спричинити токсичні ефекти), а також через гостру інтоксикацію, що потенційно загрожує життю (передозування), причинами якого можуть бути, наприклад, випадкове застосування дітьми або непередбачене передозування.

Хронічне отруєння саліцилатами може мати прихований характер, оскільки його ознаки

неспецифічні. Помірна хронічна інтоксикація, спричинена саліцилатами, або саліцилізм зустрічається зазвичай тільки після повторного застосування великих доз.

Симптоми: порушення рівноваги, запаморочення, дзвін у вухах, глухота, посилене потовиділення, тахіпное, нудота, блювання, головний біль, сплутаність свідомості. Зазначені симптоми можна контролювати шляхом зниження дози. Дзвін у вухах може виникати при плазмовій концентрації від 150 до 300 мкг/мл. Серйозніші побічні реакції виникають при концентрації понад 300 мкг/мл.

Про гостру інтоксикацію свідчить виражена зміна кислотно-лужного балансу, який може відрізнятися залежно від віку та тяжкості інтоксикації. Найрозповсюдженішою ознакою у дітей є метаболічний ацидоз. Тяжкість стану не може бути оцінена лише на підставі концентрації саліцилатів у плазмі крові. Абсорбція ацетилсаліцилової кислоти може уповільнюватись у зв'язку із затримкою спорожнення шлунка, формуванням конкрементів у шлунку або внаслідок застосування препаратів, вкритих кишково-розчинною оболонкою.

Інтоксикація від помірного до тяжкого ступеня проявляється респіраторним алкалозом, що супроводжується компенсаторним метаболічним ацидозом, гіперпірексією. З боку дихальної системи: від гіперпное, некардіогенного набряку легень до зупинки дихання і асфіксії. З боку серцево-судинної системи: від аритмії, артеріальної гіпотензії до зупинки серця. Також спостерігається дегідратація, олігоурія аж до ниркової недостатності; порушення метаболізму глюкози, кетоз; шлунково-кишкові кровотечі; гематологічні зміни – від пригнічення тромбоцитів до коагулопатій. З боку нервової системи: токсична енцефалопатія та пригнічення ЦНС, що проявляється у вигляді сонливості, пригнічення свідомості аж до розвитку коми та судом.

Зміни з боку лабораторних та інших показників: алкалемія, алкалурія, ацидемія, ацидурія, зміни артеріального тиску, зміни на ЕКГ, гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, зміни функції нирок, гіперглікемія, гіпоглікемія (особливо у дітей); підвищений рівень кетонових тіл, гіпопротромбінемія.

Лікування інтоксикації, спричиненої передозуванням ацетилсаліцилової кислоти, визначається ступенем тяжкості, клінічними симптомами та забезпечується стандартними методами, які застосовують при отруєнні. Усі застосовані заходи мають бути спрямовані на прискорення виведення препарату та відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу. Застосовувати активоване вугілля, форсований лужний діурез, промивання шлунка. Залежно від стану кислотно-лужної рівноваги та електролітного балансу слід проводити інфузійне введення розчинів електролітів. При серйозних отруєннях показаний гемодіаліз.

Прояви і симптоми/результати аналізів внаслідок комплексних патофізіологічних ефектів отруєння саліцилатами та необхідні терапевтичні заходи:

Прояви і симптоми	Результати аналізів	Терапевтичні заходи
Інтоксикація легкого або середнього ступеня		Промивання шлунка, прийом активованого вугілля, форсований лужний діурез
Тахіпное, гіпервентиляція, респіраторний алкалоз	Алкалемія, алкалурія	Відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу
Діафорез (посилене потовиділення)		
Нудота, блювання		

Інтоксикація середнього або тяжкого ступеня		Промивання шлунка, введення активованого вугілля, форсований лужний діурез, гемодіаліз у тяжких випадках
Респіраторний алкалоз із компенсаторним метаболічним ацидозом	Ацидемія, ацидурія	Відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу
Гіперпірексія		Відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу
Респіраторні: гіпервентиляція, некардіогенний набряк легенів, дихальна недостатність, асфіксія		
Серцево-судинні: дизаритмії, артеріальна гіпотензія, серцево-судинна недостатність	Зміни артеріального тиску, ЕКГ	
Втрата рідини та електролітів: дегідратація, олігурія, ниркова недостатність	Гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, зміни ниркової функції	Відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу
Порушення метаболізму глюкози, кетоацидоз	Гіперглікемія, гіпоглікемія (особливо у дітей); підвищений рівень кетонових тіл	
Дзвін у вухах, глухота		
Шлунково-кишкові: кровотеча ШКТ		
Гематологічні: інгібування тромбоцитів, коагулопатія	Пролонгація часу кровотечі, гіпопротромбінемія	
Неврологічні: токсична енцефалопатія та пригнічення ЦНС з такими проявами, як летаргія, сплутаність свідомості, кома і судоми		

Побічні реакції.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: шум у вухах, втрата слуху.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: риніт, астма, тріада (еозинофільний риніт, рецидивуючий поліпоз носа, гіперпластичний синусит), некардіогенний набряк легень.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, печія, блювання, нудота, біль в епігастральній ділянці, діарея, ульцерогенна дія, ерозивні та виразкові ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі та шлунково-кишкові перфорації *з* відповідними клінічними симптомами та змінами лабораторних параметрів (мікрогеморагії, мелена).

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки, гепатогенна енцефалопатія, транзиторна печінкова недостатність із підвищенням рівня трансаміназ печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи: повідомлялося про ушкодження нирок та розвиток гострої ниркової недостатності.

З боку обміну речовин, метаболізму: гіпоглікемія.

З боку нервової системи: запаморочення, дзвін у вухах, головний біль, втрата свідомості,

судоми, колапс, асептичний менінгіт.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, еозинофілія, геморагічний синдром, гіпопротромбінемія.

Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може підвищувати ризик розвитку кровотеч. Спостерігалися такі кровотечі, як інтраопераційні геморагії, гематоми, кровотечі з органів сечостатевої системи, носові кровотечі, кровотечі з ясен; рідко або дуже рідко – серйозні кровотечі, такі як шлунково-кишкові кровотечі та мозкові геморагії (особливо у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або при одночасному застосуванні антигемостатичних засобів), які у поодиноких випадках могли потенційно загрожувати життю.

Кровотечі можуть призвести до гострої та хронічної постгеморагічної анемії/залізодефіцитної анемії (внаслідок так званої прихованої мікрокровотечі) з відповідними лабораторними проявами і клінічними симптомами, такими як астенія, блідість шкірного покриву, гіпоперфузія.

У хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази тяжкого ступеня повідомлялося про гемоліз та розвиток гемолітичної анемії.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, зокрема кропив’янка та шкірні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, зниження артеріального тиску, закладеність носа, астма, бронхоспазм; у хворих на бронхіальну астму спостерігається почастішання та посилення нападів, токсичний епідермальний некроліз; алергічні реакції від незначного до помірного ступеня, які потенційно вражають шкіру, дихальну систему, ШКТ і серцево-судинну систему.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 по 2 або по 5 контурних чарункових упаковок у пачці; по 10 таблеток у контурних чарункових упаковках.

Категорія відпуску.

Без рецепта – пачки № 10, № 20.

За рецептом – пачка № 50.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.