

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА

(ACID ACETYLSALICYLIC)

Склад:

діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова;

1 таблетка містить кислоти ацетилсаліцилової (у перерахуванні на 100 % речовину) 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил), магнію стеарат, ароматизатор лимон, кислота лимонна безводна.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з плоскою поверхнею, з рискою та фаскою, зі слабким лимонним запахом. На поверхні таблеток допускається мармуровість.

Фармакотерапевтична група.

Аналгетики та антипіретики. Кислота ацетилсаліцилова. Код АТХ N02B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ацетилсаліцилова кислота належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) з аналгетичними, жарознижувальними та протизапальними властивостями. Механізм її дії полягає у необоротній інактивації ферментів циклооксигенази, що відіграють важливу роль при синтезі простагландинів.

Ацетилсаліцилову кислоту застосовують перорально у дозах від 0,3 до 1 г для полегшення болю і станів, які супроводжуються гарячкою, таких як застуда, для зниження температури і послаблення болю у суглобах та м'язах.

Ацетилсаліцилова кислота пригнічує агрегацію тромбоцитів, блокуючи синтез тромбоксану A₂.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо ацетилсаліцилова кислота швидко та повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Під час та після абсорбції вона перетворюється на основний активний метаболіт – саліцилову кислоту. Максимальна концентрація ацетилсаліцилової кислоти у плазмі крові досягається через 10–20 хвилин, саліцилатів – через 20–120 хвилин.

Ацетилсаліцилова та саліцилова кислоти повністю зв'язуються з білками плазми крові і швидко розподіляються в організмі.

Саліцилова кислота проникає крізь плаценту і екскретується у грудне молоко.

Саліцилова кислота метаболізується в печінці. Метаболітами саліцилової кислоти є саліцилсечова кислота, саліцилфенол глюкуронід, саліцилацил глюкуронід, гентизинова та гентизинсечова кислоти.

Кінетика виведення саліцилової кислоти залежить від дози, оскільки метаболізм обмежений активністю печінкових ферментів. Період напіввиведення залежить від дози і зростає від 2–3 годин при застосуванні низьких доз до 15 годин – при застосуванні високих доз. Саліцилова кислота та її метаболіти виводяться з організму переважно нирками.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування легкого та помірно вираженого, гострого больового синдрому (головний, зубний біль, біль у суглобах та м'язах, біль у спині).
- Симптоматичне лікування гарячки та/або больового синдрому при застудних захворюваннях.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату.
- 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.
- Комбінація з метотрексатом у дозуванні 15 мг/тиждень або більше (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- III триместр вагітності.

Особливі заходи безпеки.

Ацетилсаліцилову кислоту застосовують з обережністю при:

- гіперчутливості до аналгетичних, протизапальних, протиревматичних засобів, а також при наявності алергії на інші речовини;
- шлунково-кишкових виразках в анамнезі, у тому числі при хронічній чи рецидивуючій виразковій хворобі або шлунково-кишкових кровотечах в анамнезі;
- одночасному застосуванні антикоагулянтів;
- порушеннях функції нирок або порушеннях кровообігу (таких як захворювання судин нирок, застійна серцева недостатність, дегідратація, масивні хірургічні втручання, сепсис або значні крововтрати), оскільки ацетилсаліцилова кислота може додатково підвищувати ризик пошкодження нирок та спричиняти гостру ниркову недостатність;
- порушеннях функції печінки.

У пацієнтів з алергічними ускладненнями, у тому числі з бронхіальною астмою, алергічним ринітом, кропив'янкою, шкірним свербіжем, набряком слизової оболонки та поліпами носа, а також при їх поєднанні з хронічними інфекціями дихальних шляхів та у пацієнтів із гіперчутливістю до НПЗЗ на тлі лікування препаратами ацетилсаліцилової кислоти можливий розвиток бронхоспазму, нападу бронхіальної астми або інших реакцій гіперчутливості.

В силу свого ефекту пригнічення агрегації тромбоцитів, який триває до кількох діб після застосування, ацетилсаліцилова кислота може підвищувати схильність до кровотеч під час та після хірургічних втручань (включаючи невеликі операції, наприклад видалення зубів).

При застосуванні малих доз ацетилсаліцилової кислоти може знижуватися виведення сечової кислоти. Це може призвести до нападу подагри у пацієнтів зі зниженим виведенням сечової кислоти.

У хворих з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази ацетилсаліцилова кислота може спричиняти гемоліз або гемолітичну анемію. Факторами, що підвищують ризик гемолізу, є, наприклад, застосування високих доз лікарського засобу, гарячка або гострі інфекції.

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 є особливо високим, коли одночасно застосовуються декілька різних аналгетиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти з *метотрексатом* у дозах 15 мг/тиждень і більше

підвищує гематологічну токсичність метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми крові).

Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю.

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

Одночасне застосування *ібупрофену* перешкоджає необоротному інгібуванню тромбоцитів ацетилсаліциловою кислотою. Лікування ібупрофеном пацієнтів з ризиком серцево-судинних захворювань може обмежувати кардіопротекторну дію ацетилсаліцилової кислоти.

При одночасному застосуванні високих доз саліцилатів із *НПЗЗ* (завдяки взаємопосилюючому ефекту) підвищується ризик виникнення виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

Одночасне застосування лікарських засобів, що містять ацетилсаліцилову кислоту та метамізол може знизити клінічно значущий рівень агрегації тромбоцитів.

При одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та *антикоагулянтів*, *тромболітиків* та *інгібіторів агрегації тромбоцитів* (наприклад тиклопідину, клопідогрелю) підвищується ризик розвитку кровотечі. Тому у пацієнтів, які потребують тромболітичної терапії, слід контролювати симптоми зовнішніх або внутрішніх кровотеч.

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

При одночасному застосуванні з *дигоксином* концентрація останнього у плазмі крові підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.

При одночасному застосуванні високих доз ацетилсаліцилової кислоти та *пероральних антидіабетичних препаратів* групи похідних сульфонілсечовини або *інсуліну* посилюється гіпоглікемічний ефект останніх за рахунок гіпоглікемічного ефекту ацетилсаліцилової кислоти і витіснення сульфонілсечовини, зв'язаної з протеїнами плазми крові.

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

Системні глюкокортикостероїди (за винятком гідрокортизону, який застосовують для замісної терапії при хворобі Аддісона). При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти одночасно з *кортикостероїдами* знижується рівень саліцилатів у крові та підвищується ризик передозування після закінчення лікування, а також підвищується ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч.

Інгібітори АПФ у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти спричиняють зниження клубочкової фільтрації внаслідок інгібування вазодилататорних простагландинів та зниження гіпотензивного ефекту.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Підвищується ризик кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту через можливість синергічного ефекту.

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

Етиловий спирт сприяє пошкодженню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти та алкоголю.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ацетилсаліцилову кислоту можна застосовувати у період вагітності тільки у разі, коли інші лікарські засоби не є ефективними, та тільки після оцінки співвідношення ризик/користь.

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 щодо виникнення вад розвитку не є послідовними, проте підвищений ризик гастрошизису не може бути виключений при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти.

Дослідження на тваринах вказують на репродуктивну токсичність.

Під час I і II триместру вагітності лікарські засоби, що містять ацетилсаліцилову кислоту, не слід призначати без чіткої клінічної необхідності. У жінок, які планують вагітність, або під час I і II триместру вагітності доза лікарських засобів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування якомога коротшою.

Під час III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на плід таким чином:

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

- порушення функції нирок з можливим подальшим розвитком ниркової недостатності з олігогідрамніоном.

На жінку і плід наприкінці вагітності інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати таким чином:

- можливість 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.

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

Фертильність.

Існують певні свідчення, що препарати, які пригнічують синтез простагландинів, можуть порушувати репродуктивну функцію у жінок через вплив на овуляцію. Це явище має оборотний характер і зникає після відміни лікування.

Період годування груддю.

Саліцилати та їхні метаболіти проникають у грудне молоко у невеликій кількості.

Оскільки побічні реакції у немовлят, матері яких короткочасно приймали ацетилсаліцилову кислоту, не спостерігалися, переривати годування груддю, як правило, не потрібно. При довготривалому застосуванні ацетилсаліцилової кислоти у високих дозах слід припинити годування груддю.

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

Не відзначалося впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Ацетилсаліцилову кислоту приймають внутрішньо після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Ацетилсаліцилову кислоту не можна застосовувати довше 3–5 діб без консультації лікаря.

Дорослі та діти віком від 15 років.

1–2 таблетки як одноразова доза. Повторний прийом можливий через 4–8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 4 г (8 таблеток).

Попередження.

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

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 15 років.

Не слід застосовувати препарати, які містять ацетилсаліцилову кислоту, дітям із гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), які супроводжуються або не супроводжуються підвищенням температури тіла, без консультації лікаря. При деяких вірусних захворюваннях, особливо при грипі типу А, грипі типу В та вітряній віспі, існує ризик розвитку синдрому Рея, який є дуже рідкісною, але небезпечною для життя хворобою та потребує невідкладного

медичного втручання. Ризик може бути підвищеним, якщо ацетилсаліцилова кислота застосовується як супутній лікарський засіб, проте причинно-наслідковий зв'язок у цьому випадку не доведений. Якщо вказані стани супроводжуються тривалим блюванням, це може бути ознакою синдрому Рея.

Передозування.

Саліцилатна токсичність (застосування понад 100 мг/кг/добу більше 2 діб може спричинити токсичність) можлива через хронічну інтоксикацію, що виникла внаслідок тривалої терапії, а також через гостру інтоксикацію (передозування), яка потенційно загрожує життю і причинами якої можуть бути, наприклад, випадкове застосування дітьми або передозування.

Хронічна інтоксикація саліцилатами може мати прихований характер, оскільки її ознаки неспецифічні. Помірна хронічна інтоксикація, спричинена саліцилатами, або саліцилізм, зазвичай настає тільки після повторного застосування великих доз.

Симптоми. Запаморочення, дзвін у вухах, глухота, пітливість, нудота та блювання, головний біль, сплутаність свідомості. Зазначені симптоми можна контролювати шляхом зниження дози. Дзвін у вухах можливий при концентрації саліцилатів у плазмі крові понад 150–300 мкг/мл. Більш серйозні побічні реакції спостерігаються при концентрації саліцилатів у плазмі крові більше 300 мкг/мл.

Про гостру інтоксикацію свідчить виражена зміна кислотно-лужного балансу, який залежить від віку пацієнта та тяжкості інтоксикації. У дітей найбільш характерним проявом є метаболічний ацидоз. Тяжкість стану не можна оцінити лише на підставі концентрації саліцилатів у плазмі крові. Абсорбція ацетилсаліцилової кислоти може уповільнюватися у зв'язку із затримкою шлункового вивільнення, формуванням конкрементів у шлунку.

В силу складних патофізіологічних ефектів ознаками і симптомами отруєння саліцилатами можуть бути:

Інтоксикація від слабкої до помірної – тахіпное, гіперпное, дихальний алкалоз, пітливість, нудота та блювання.

Інтоксикація від помірної до тяжкої – респіраторний алкалоз, що супроводжується компенсаторним метаболічним ацидозом, гіперпірексією. З боку дихальної системи: гіперпное, некардіогенний набряк легень, дихальна недостатність, зупинка дихання і асфіксія. З боку серцево-судинної системи: від аритмії, 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 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 ниркової функції, гіперглікемія, гіпоглікемія (особливо у дітей). Підвищений рівень кетонових тіл, гіпопротромбінемія.

Лікування.

При підозрі на отруєння саліцилатами необхідна негайна госпіталізація у спеціалізоване

відділення. Лікування інтоксикації, спричиненої передозуванням ацетилсаліцилової кислоти, визначається ступенем тяжкості, клінічними симптомами та забезпечується стандартними методами, які застосовують при отруєнні (промивання шлунка, застосування активованого вугілля, форсований діурез, симптоматичне лікування, поповнення втрат рідини). Усі застосовані заходи мають бути спрямовані на прискорення видалення препарату та відновлення електролітного і кислотно-лужного стану. Залежно від стану кислотно-лужної рівноваги та електролітного балансу проводять інфузійне введення розчинів електролітів. Лужний діурез проводять для досягнення значення рН сечі 7,5–8; форсований лужний діурез – при концентрації саліцилатів в плазмі > 500 мг/л (3,6 ммоль/л) у дорослих або > 300 мг/л (2,2 ммоль/л) у дітей. При інтоксикації тяжкого ступеня показаний гемодіаліз.

Побічні реакції.

Перелік побічних реакцій, поданий нижче, включає всі відомі до цього часу побічні реакції, які розвивалися у зв'язку із терапевтичним застосуванням ацетилсаліцилової кислоти, в тому числі ті, які спостерігаються у пацієнтів з наявністю ревматизму, лікування яких проводилося у високих дозах протягом тривалого часу. Дані щодо частоти застосування, за винятком поодиноких випадків, стосуються короткочасного застосування добових доз максимально 3 г ацетилсаліцилової кислоти.

Для визначення частоти побічних реакцій застосовувалася така класифікація.

Дуже часто: $\geq 1/10$

Часто: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечасто: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Рідко: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

Дуже рідко: $< 1/10\ 000$

Частота невідома: частоту не можна визначити на підставі наявних даних.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: диспепсія, включаючи біль у епігастральній ділянці та абдомінальний біль, печію, нудоту, блювання; рідко: запалення шлунково-кишкового тракту, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, які можуть у поодиноких випадках спричинити шлунково-кишкові кровотечі та перфорації з відповідними лабораторними та клінічними проявами; частота невідома: діафрагмове захворювання кишечника (особливо при тривалому лікуванні); дуже рідко: транзиторна печінкова недостатність із підвищенням рівня печінкових трансаміназ.

З боку крові та лімфатичної системи. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може підвищувати ризик розвитку кровотеч. Рідко спостерігалися такі кровотечі, як періопераційні кровотечі, гематоми, урогенітальні кровотечі, носові кровотечі, кровотечі з ясен; рідко або дуже рідко – серйозні кровотечі, такі як шлунково-кишкові кровотечі та церебральні геморагії (особливо у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або при одночасному застосуванні антигемостатичних засобів), які у поодиноких випадках можуть загрожувати життю. Схильність до кровотеч може спостерігатись протягом 4–8 днів після застосування ацетилсаліцилової кислоти.

Дуже рідко 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, гіперперфузія.

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

З боку імунної системи. Рідко: у пацієнтів з індивідуальною підвищеною чутливістю до саліцилатів можливий розвиток алергічних реакцій, включаючи такі симптоми, як риніт, задишка, закладеність носа, зниження артеріального тиску. Рідко спостерігали тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, та некардіогенний набряк легень. У хворих на бронхіальну астму можливе збільшення частоти виникнення бронхоспазму, алергічних реакцій від незначного до помірного ступеня, які потенційно вражають шкіру, дихальну систему, шлунково-кишковий тракт і серцево-судинну систему.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Нечасто: реакції гіперчутливості, включаючи шкірні реакції (наприклад, висипання, кропив'янка, свербіж, екзема). Рідко: реакції гіперчутливості тяжкого ступеня, наприклад, мультиформна еритема.

З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення, порушення слуху; дзвін у вухах та сплутаність свідомості можуть бути ознаками передозування.

З боку сечовидільної системи. Повідомлялося про порушення функції нирок та розвиток гострої ниркової недостатності.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період є важливим заходом. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Просимо працівників сфери охорони здоров'я повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 10 таблеток у стрипі.

По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

1. ПАТ «Київмедпрепарат».

2. ПАТ «Галичфарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

2. Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8.