

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ASPIRIN[®]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) / 500mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αναβράζον δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Πόνοι μικρής ή μέτριας έντασης, όπως κεφαλαλγίες, νευραλγίες, μυαλγίες, αρθραλγίες και γενικά πόνοι μη σπλαγχνικής προέλευσης.
- Εμπύρετες γενικά καταστάσεις.
- Θεραπεία οξείας φάσης ημικρανίας με ή χωρίς αύρα

4.2. Δοσολογία & τρόπος χορήγησης

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται για περισσότερες από 3-5 ημέρες χωρίς τη συμβουλή ιατρού.

Ενήλικες και Παιδιά 12 ετών και άνω

- Αναλγητικό-αντιπυρετικό:** 300-900mg κάθε 4-8 ώρες. Μέγιστη ημερήσια δόση: 4g.
- Αντιμετώπιση οξείας φάσης ημικρανίας με ή χωρίς αύρα:** 1000mg χορηγούμενα εφάπαξ (αντιστοιχούν σε 2 αναβράζοντα δισκία). Εάν η ημικρανία συνεχίζεται, η δόση μπορεί να επαναληφθεί ανά 4-8 ώρες. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης ημερήσιας δόσης των 3g (6 δισκία). Δεν πρέπει να χορηγείται για περισσότερο από 3 ημέρες χωρίς τη συμβουλή ιατρού. Εάν τα συμπτώματα συνεχίζονται, η πιθανότητα εναλλακτικής θεραπείας πρέπει να εξετασθεί. Το δισκίο πρέπει να διαλύεται σε ένα ποτήρι νερό πρίν τη λήψη του.

ΠΑΙΔΙΑ κάτω των 12 ετών

- Αναλγητικό:** 10-15mg/Kgr/4h μέχρι 60mg/Kg/μέρα.
- Αντιπυρετικό: Δεν συνιστάται η χορήγησή του σε παιδιά κάτω των 12 ετών** (βλ. Προσοχή στη Χορήγηση).

Σε περίπτωση ακούσιας λήψης ή χορήγησης σε παιδιά, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση».

Τρόπος χορήγησης:

Από του στόματος χρήση. Τα αναβράζοντα δισκία πρέπει να διαλύονται σε ένα ποτήρι νερό πριν ληφθούν.

4.3. Αντενδείξεις

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή σε άλλα σαλικυλικά, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- Ιστορικό άσθματος που προκλήθηκε από τη χορήγηση σαλικυλικών ή ουσιών με παρόμοια δράση, ιδιαίτερα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα,
- Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος εν ενεργεία, ιστορικό αιμορραγιών του πεπτικού, αιμορραγική διάθεση
- Σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
- Αιμορραγικές καταστάσεις (πχ. αιμορροφιλία)
- Σε ασθενείς υπό ηπαρινοθεραπεία
- Σε άτομα που έχουν διασταυρούμενη υπερευαισθησία με άλλα NSAIDs (ινδομεθακίνη, φαινυλβουταζόνη, ιβουπροφαίνη, διφλουζάλη). Διασταυρούμενη υπερευαισθησία δεν φαίνεται να υπάρχει μεταξύ ακετυλοσαλικυλικού οξέος και σαλικυλικού νατρίου, σαλικυλαμιδίου ή σαλικυλικής χολίνης. Βλ. επίσης αλληλεπιδράσεις και προσοχή στην χορήγηση.
- Συνδυασμός με μεθοτρεξάτη σε δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 15mg/ εβδομάδα (βλέπε λήμμα 4.5 αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)
- Τελευταίο τρίμηνο εγκυμοσύνης

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Να αποφεύγεται η μακροχρόνια χρήση σαλικυλικών χωρίς προηγούμενη ιατρική συμβουλή και παρακολούθηση.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή με τη χρήση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε αναλγητικά / αντιφλεγμονώδη / αντιτρευματικά και παρουσία λοιπών αλλεργιών.
- Σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικών ελκών συμπεριλαμβανομένου χρόνιου ή υποτροπιάζοντος έλκους
- Σε άτομα με διαταραχές πηκτικότητας, όπως σε υποπροθρομβιναιμία, αβιταμίνωση Κ κλπ.
- Σε ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπηκτικά (βλέπε Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.).

- Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με επηρεασμένο καρδιαγγειακό κυκλοφορικό σύστημα (π.χ. νεφρική αγγειακή νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υποογκαιμία, μείζονα χειρουργική επέμβαση, σήψη ή μείζονα αιμορραγικά συμβάματα), καθώς το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας ή οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.
- Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία

Σε μικρά παιδιά και σε ηλικιωμένα άτομα γιατί μπορεί να προκληθεί δηλητηρίαση από σαλικυλικά χωρίς να προηγηθούν εμβοές των ώτων, μείωση της ακοής κλπ.

Παιδιά αφυδατωμένα είναι πιο ευπαθή σε εμφάνιση δηλητηρίασης. Συνιστάται πάντα η διακοπή του ακετυλοσαλικυλικό οξύ ευθύς ως εμφανισθούν πρώτα συμπτώματα δηλητηρίασης.

Δεν συνιστάται η χορήγησή του σε παιδιά κάτω των 12 ετών χωρίς ιατρική οδηγία.

Σε παιδιά (κυρίως) και εφήβους κατά τη διάρκεια επιδημιών ιογενών λοιμώξεων με ή χωρίς πυρετό (πχ. γρίπη, ανεμοβλογιά) να αποφεύγεται η χορήγηση σαλικυλικών, γιατί έχει αποδειχθεί επιδημιολογικά αυξημένος κίνδυνος εκδηλώσεως συνδρόμου REYE, που, ως γνωστό, έχει υψηλό ποσοστό θνητιμότητας (20-30%).

Σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια του ενζύμου αφυδρογονάση της 6 - φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), καθώς το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση ή αιμολυτική αναιμία. Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμόλυσης είναι π.χ. υψηλή δοσολογία, πυρετός ή οξείες λοιμώξεις.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο, κρίσεις άσθματος και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Παράγοντες κινδύνου είναι: το προϋπάρχον άσθμα, πυρετός εκ χόρτου, οι ρινικοί πολύποδες ή η χρόνια αναπνευστική νόσος. Αυτό ισχύει και για ασθενείς που έχουν ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων (πχ. δερματικές αντιδράσεις, κνησμός, κνίδωση) και σε άλλες ουσίες.

Λόγω της ανασταλτικής δράσης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος επί της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που διαρκεί αρκετές ημέρες κατόπιν χορήγησης, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αιμορραγική τάση κατά τη διάρκεια και μετά τις χειρουργικές επεμβάσεις (συμπεριλαμβανομένων μικρών χειρουργικών επεμβάσεων, πχ. εξαγωγές οδόντων).

Σε μικρές δόσεις μειώνει την απέκκριση του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση.

Η Ιβουπροφαίνη μπορεί να επηρεάσει την ανασταλτική δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ασθενείς που προτίθενται να πάρουν ιβουπροφαίνη, ενώ είναι σε θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, πρέπει να συμβουλεύονται το γιατρό τους.

Το προϊόν αυτό περιέχει 543mg νάτριο ανά αναβράζον δισκίο. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενης πρόσληψης νατρίου.

4.5. Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Άλληλεπιδράσεις που συνιστούν αντένδειξη:

Μεθοτρεξάτη: αντενδείκνυται σε δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 15mg/εβδομάδα διότι προκαλείται αύξηση αιματολογικής τοξικότητας, λόγω της μειωμένης νεφρικής απέκκρισής της με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα γενικά και της εκτόπισης από τις θέσεις δέσμευσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος από τα σαλικυλικά (βλ. παράγραφο αντενδείξεις).

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Να αποφεύγεται η σύγχρονη χορήγηση σαλικυλικών με Μεθοτρεξάτη σε δόσεις μικρότερες των 15mg/ εβδομάδα, λόγω αυξημένης αιματολογικής τοξικότητας (διότι προκαλείται από τα σαλικυλικά μείωση της νεφρικής απέκκρισης και εκτόπισή της δέσμευσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της στο αίμα.).

Ιβουπροφαίνη

Βάσει πειραματικών δεδομένων, η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει τη δράση της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση. Εντούτοις, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι αιβεβαιότητες αναφορικά με την εξαγωγή συμπερασμάτων από τα ex vivo δεδομένα σε κλινικές περιπτώσεις, υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης και καμία κλινικώς σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή από την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης. (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αντιπηκτικά, θρομβολυτικά / άλλοι αναστολείς της συγκόλλησης αιμοπεταλίων /αιμόστασης από του στόματος: αύξηση του κινδύνου αιμορραγικών εκδηλώσεων. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης των αντιπηκτικών.

Άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σε συνδυασμό με σαλικυλικά σε υψηλότερες δόσεις, διότι αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (πχ. γαστρεντερικά έλκη και αιμορραγικές επιπλοκές), λόγω συνεργικής δράσης.

Εκλεκτικοί ανταγωνιστές της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs):

αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικής αιμορραγίας, λόγω πιθανής συνεργικής δράσης.

Διγοξίνη

Αύξηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης στο πλάσμα λόγω μειωμένης νεφρικής απέκκρισης.

Αντιδιαβητικά (ινσουλίνη, σουλφονυλουρίες) μπορεί να έχει σαν συνέπεια την εκδήλωση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Τα σαλικυλικά σε υψηλές δόσεις μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου αίματος, λόγω υπογλυκαιμικής δράσης και λόγω εκτόπισης των σουλφονυλουριών από τις θέσεις δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του

πλάσματος, πράγμα το οποίο ενισχύει την υπογλυκαιμική δράση των αντιδιαβητικών δισκίων. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης των τελευταίων. Διουρητικά με σαλικυλικά σε υψηλές δόσεις: μείωση της σπειραματικής διήθησης λόγω μείωσης της σύνθεσης των προσταγλανδινών στους νεφρούς.

Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή (εκτός της υδροκορτιζόνης όταν χορηγείται για θεραπεία υποκατάστασης σε νόσο του Addison): Τα κορτικοειδή αυξάνουν την κάθαρση των σαλικυλικών και μειώνουν τα επίπεδά τους στο αίμα. Είναι δυνατόν σε διακοπή τους να προκληθούν τοξικά φαινόμενα από τα σαλικυλικά.

Βαλπροϊκό οξύ: αυξημένη τοξικότητα του βαλπροϊκού λόγω της αύξησης των επιπέδων του ελευθέρου βαλπροϊκού στον ορό εξαιτίας της εκτόπισης από τις θέσεις δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Αλκοόλ: Λόγω αθροιστικής δράσης σε συνδυασμό με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, προκαλεί αυξημένη βλάβη στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα και παρατείνει το χρόνο αιμορραγίας.

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA)

Σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις σαλικυλικών, μείωση της σπειραματικής διήθησης λόγω αναστολής των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών. Επιπλέον, μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

Ουρικοζουρικά όπως benzboronane, προβενεσίδη ή σουλφινοπυραζόνη συνεπάγεται μείωση της ουρικοζουρικής δράσης των τελευταίων (ανταγωνισμός της σωληναριακής ενεργητικής απέκκρισης του ουρικού οξέος).

Απορροφήσιμα αντιόξινα, σε θεραπευτικές δόσεις, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση του βαθμού κάθαρσης των σαλικυλικών και μείωση της αποτελεσματικότητάς τους.

Μη απορροφήσιμα αντιόξινα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την αναστολή απορρόφησης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μείωση της σχέσης του προς το σαλικυλικό οξύ στο πλάσμα.

Οξινοποιητικά των ούρων (πχ. βιταμίνη C), συνεπάγεται μείωση της απέκκρισης των σαλικυλικών από τους νεφρούς.

Φουροσεμίδη μπορεί να προκαλεί δηλητηρίαση από σαλικυλικά (ακόμα και με μικρότερες αναλογικά δόσεις των τελευταίων) ενώ παράλληλα μπορεί να μειωθεί η νατριοδιουρητική δράση της φουροσεμίδης.

Σπειρονολακτόνη μπορεί να συνεπάγεται μείωση της διουρητικής δράσης της τελευταίας.

Μετοκλοπραμίδη συνεπάγεται αύξηση του ρυθμού απορρόφησής τους.

Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένους κινδύνους τοξικής επίδρασης από τα σαλικυλικά εξαιτίας των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλούν οι πρώτοι.

4.6. Κύηση και γαλουχία **Κύηση**

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στην κύηση και/ή στην ανάπτυξη του εμβρύου. Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών προκαλούν ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο αποβολής και δυσπλασιών μετά τη χρήση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της κύησης. Πιστεύεται ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης ακετυλοσαλικυλικού οξέος και του αυξημένου κινδύνου για αποβολή. Δεν υπάρχει συμφωνία στις διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες για το ακετυλοσαλικυλικό οξύ όσον αφορά στη δυσπλασία, αλλά δεν θα μπορούσε να αποκλεισθεί αυξημένος κίνδυνος γαστροσχιστίας. Σε προοπτική μελέτη, με έκθεση περίπου 14800 ζευγών μητέρων-παιδιών στην αρχή της κύησης (1° - 4° μήνα), δεν αποδείχθηκε οποιαδήποτε συσχέτιση με αυξημένο ποσοστό δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλέπε «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

Δεν θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που περιέχουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ κατά τη διάρκεια του $1^{\text{ο}}$ και $2^{\text{ο}}$ τριμήνου της κύησης, καθώς δεν έχει διασαφηνισθεί η επίδραση της αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν είναι απολύτως αναγκαίο. Εάν γίνει χρήση φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ από μια γυναίκα που επιχειρεί να συλλάβει, ή κατά τη διάρκεια του $1^{\text{ο}}$ και $2^{\text{ο}}$ τριμήνου της κύησης, θα πρέπει να διατηρείται η χαμηλότερη δυνατή δόση και η μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια του $3^{\text{ο}}$ τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν

το έμβρυο σε:

- καρδιοαναπνευστική τοξικότητα (με πρώιμη σύγκλιση του βιοτάλλειου πόρου και πνευμονική υπέρταση)
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο.
- χαμηλό βάρος του εμβρύου
- γέννηση νεκρών εμβρύων ή θάνατο του νεογέννητου

Οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν τη μητέρα και το παιδί, στο τέλος της κύησης, σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας πριν ή και μετά τον τοκετό, μια αντι-πηκτική επίδραση η οποία μπορεί να επέλθει ακόμη και μετά από πολύ χαμηλές δόσεις.
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας έχοντας ως αποτέλεσμα καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.

- αυξημένη συχνότητα ενδοκρανιακών αιμορραγιών σε πρόωρα νεογνά

Συνεπώς, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ διέρχεται τον πλακούντα και έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανό τερατογόνο, μολονότι στον άνθρωπο δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις τερατογένεσης.

Γαλουχία

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Καθώς δεν έχουν μέχρι στιγμής παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη έπειτα από περιστασιακή χρήση, συνήθως δεν απαιτείται διακοπή του θηλασμού. Ωστόσο, εάν γίνεται τακτική χρήση ή λαμβάνονται υψηλές δόσεις, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πρώιμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις δηλητηρίασης σε θηλάζοντα βρέφη μητέρων που έπαιρναν 650mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος την ημέρα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανημάτων

Καμία

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αποτελούν την συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια. Ναυτία, καύσος, επιγαστρική δυσφορία, έμετοι αναφέρονται σε ποσοστό 10-30% με σχετικά μεγάλες δόσεις. Απώλεια αίματος, αν και συνήθως αμελητέα, αναφέρεται στο 70%. Χρόνια όμως λήψη σαλικυλικών μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία. Να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της απώλειας αίματος και του βαθμού γαστρικού ερεθισμού.

Επίσης, η σύγχρονη χορήγηση σαλικυλικών με τροφή δεν μειώνει την πιθανότητα απώλειας αίματος.

Αναφέρεται όμως ότι τα μη ακετυλιωμένα σαλικυλικά (σαλικυλική χολίνη, σαλικυλικό μαγνήσιο, σαλσαλάτη) προκαλούν μικρότερη απώλεια αίματος από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ενώ τα γαστροανθεκτικά δισκία μικρότερη συχνότητα ελκών ή εξελκώσεων.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι η πρόκληση επιπολής εξελκώσεων ή και γαστρικών ελκών (όχι όμως δωδεκαδακτυλικών), η ενεργοποίηση παλιού γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, μεγάλες αιμορραγίες, ενίστε απειλητικές για τη ζωή του αρρώστου. Γενικά οι τελευταίες είναι σχετικά σπάνιες σε σχέση με την μεγάλη χρήση των σαλικυλικών.

Εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στα αιμοπετάλια, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Έχουν παρατηρηθεί αιμορραγίες, όπως περιεγχειρητική αιμορραγία, αιματώματα, επίσταξη, αιμορραγίες ουρογεννητικού, αιμορραγίες ούλων. Έχουν αναφερθεί σπάνιες έως πολύ σπάνιες σοβαρές αιμορραγίες, όπως αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, εγκεφαλική αιμορραγία (κυρίως σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση και/ή ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοστατικών παραγόντων),

οι οποίες σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή.

Η αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία και χρόνια μεταιμορραγική αναιμία/αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου (εξαιτίας π.χ. μη εμφανούς απώλειας αίματος) με αντίστοιχα εργαστηριακά και κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως εξασθένιση, ωχρότητα, ιστική υποάρδευση.

Σπανίως αναφέρεται ηπατοτοξικότητα, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια χορήγηση, που είναι συχνότερη σε παιδιά με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε ενηλίκους με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο ή ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Έχει σπανίως αναφερθεί παροδική ηπατική δυσλειτουργία με αύξηση των τρανσαμινασών του ήπατος.

Έχουν αναφερθεί νεφρική δυσλειτουργία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Έχουν αναφερθεί αιμόλυση και αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια του ενζύμου αφυδρογονάση της 6 - φωσφορικής γλυκόζης (G6PD).

Έχουν αναφερθεί ζάλη και εμβοές των ώτων, τα οποία μπορεί να υποδηλώνουν υπερδοσολογία.

Εμβοές των ώτων ή και μείωση της ακοής αποτελούν τα συνηθέστερα πρώϊμα συμπτώματα τοξικής επίδρασης από σαλικυλικά.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με αντίστοιχες εργαστηριακές και κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο άσθματος, ενίστε απειλητικό για τη ζωή, ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις που δυνητικά επηρεάζουν το δέρμα, την αναπνευστική οδό, την γαστρεντερική οδό και το καρδιαγγειακό σύστημα, περιλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα, κνητσμός, ρινίτιδα, ρινική συμφόρηση, καρδιοαναπνευστική δυσχέρεια, και πολύ σπάνια, σοβαρές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του αναφυλακτικού σόκ.

Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε άτομα με ιστορικό άσθματος, πυρετού εκ χόρτου ή με ρινικούς πολύποδες.

Να σημειωθεί ότι τέτοιες αντιδράσεις δεν έχουν περιγραφεί με σαλικυλικό νάτριο ή σαλικυλικό μαγνήσιο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, <http://www.eof.gr>.

]

4.9. Υπερδοσολογία

Η τοξικότητα των σαλικυλικών (δόσεις μεγαλύτερες των 100mg/kg/ημέρα για 2 ημέρες μπορεί να προκαλέσουν τοξικότητα) μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρόνιας δηλητηρίασης που προήλθε από χορήγηση για θεραπευτικούς λόγους ή από δυνητικά επικίνδυνες για την ζωή οξείες δηλητηριάσεις που προήλθαν από υπερδοσολογία (εκ λάθους κατάποση από παιδιά ή τυχαία δηλητηρίαση).

Χρόνια δηλητηρίαση από σαλικυλικά μπορεί να είναι ύπουλη διότι δεν έχει ειδικά συμπτώματα. Ήπια χρόνια δηλητηρίαση ή σαλικυλισμός, συνήθως συμβαίνει μετά από την επανειλημμένη χρήση μεγάλων δόσεων σαλικυλικών. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ζαλάδα, ίλιγγο, εμβοές ώτων, κώφωση εφίδρωση, ναυτία, έμετο, πονοκέφαλο, σύγχυση και μπορεί να ελεγχθούν με μείωση της δοσολογίας. Οι εμβοές μπορεί να εμφανιστούν με συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 150-300 µg/ml. Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν με συγκεντρώσεις στο πλάσμα μεγαλύτερες από 300 µg/ml.

Το κύριο χαρακτηριστικό της **οξείας δηλητηρίασης** από σαλικυλικά είναι η σοβαρή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, που μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και την σοβαρότητα της δηλητηρίασης. Το πιο σύνηθες σύμπτωμα για ένα παιδί είναι η μεταβολική οξέωση. Η σοβαρότητα της δηλητηρίασης δεν μπορεί να εκτιμηθεί μόνον από την συγκέντρωση των σαλικυλικών στο πλάσμα. Η απορρόφηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να καθυστερήσει, λόγω μείωσης της γαστρικής κένωσης, σχηματισμό συσσωματωμάτων στο στομάχι, ή σαν αποτέλεσμα κατάποσης γαστροανθεκτικών δισκίων. Η αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από ακετυλοσαλικυλικό οξύ, καθορίζεται από την έκταση, το στάδιο και τα κλινικά συμπτώματα και σύμφωνα με τις καθορισμένες τεχνικές αντιμετώπισης δηλητηριάσεων. Αρχικά πρέπει να ληφθούν μέτρα για την επιτάχυνση της αποβολής του φαρμάκου και της ρύθμισης των ηλεκτρολογικών και της οξεοβασικής ισορροπίας.

Λόγω της πολυπλοκότητας των παθοφυσιολογικών επιδράσεων της δηλητηρίασης των σαλικυλικών, τα συμπτώματα και διερευνητικά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

Συμπτώματα	Ενρήματα	Θεραπευτικά μέτρα
Ήπια έως μέτρια δηλητηρίαση		γαστρική πλύση, επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενεργού άνθρακα, προκλητή αλκαλική διούρηση
Ταχύπνοια υπεραερισμός αναπνευστική αλκάλωση	Αλκαλιαιμία, αλκαλουρία	ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολογικών
Εφιδρώσεις, (διαφόρηση) ναυτία, έμετος		

Μέτρια έως σοβαρή δηλητηρίαση		γαστρική πλύση, επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενεργού άνθρακα, προκλητή αλκαλική διούρηση και αιμοδιήθηση σε σοβαρές περιπτώσεις
Αναπνευστική αλκάλωση με αντιρροπιστική μεταβολική οξέωση	οξέωση, οξυουρία	ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών
Υπερπυρεζία		ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών
Αναπνευστικό: ποικίλουν από υπεραερισμό και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα έως αναπνευστική ανακοπή ασφυξία		
Καρδιαγγειακό: που κυμαίνονται από αρρυθμίες και υπόταση έως καρδιαγγειακή ανακοπή	π.χ. μεταβολές στην πίεση αίματος, μεταβολές ΗΚΓ	
Απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών: αφυδάτωση, ολιγ ουρία έως νεφρική ανεπάρκεια	π.χ. υποκαλιαιμία, υπερνατριαιμία. υπονατριαιμία, αλλαγή στη νεφρική λειτουργία	ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών
Μειωμένος μεταβολισμός γλυκόζης, κέτωση	Υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία (κυρίως σε παιδιά) Αύξηση επιπέδων κετονών	
Εμβοές ώτων κώφωση		
Γαστρεντερικό: αιμορραγία		
<u>Αιμοποιητικό:</u>	<u>Παράταση χρόνου</u>	

αναστολή των αιμοπεταλίων έως διαταραχές στην πήξη του αίματος	προθρομβίνης (PT), υποπροθρομβιναιμία	
Κεντρικό νευρικό: τοξική εγκεφαλοπάθεια και καταστολή ΚΝΣ με συμπτώματα που κυμαίνονται από λήθαργο, σύγχυση έως κώμα και σπασμούς		

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Νευρικό σύστημα, λοιπά αναλγητικά και αντιπυρετικά

Κωδικός ATC: N02BA01

Ως σαλικυλικό, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ανήκει στην ομάδα των όξινων μη στεροειδών αναλγητικών/αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Ως εστέρας του σαλικυλικού οξέος, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι ουσία με αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Ο τρόπος δράσης που περιγράφεται, περιλαμβάνει μη αναστρέψιμη αναστολή της κυκλοοξυγενάσης και κατά συνέπεια αναστολή των προστανοειδών: προσταγλανδίνη E_2 , προσταγλανδίνη I_2 και θρομβοξάνη A_2 .

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε από του στόματος δόσεις οι οποίες γενικά κυμαίνονται μεταξύ 0,3 και 1,0 g χρησιμοποιείται για την ανακούφιση άλγους και σε ελάσσονες εμπύρετες καταστάσεις, όπως σε κρυολογήματα ή γρίπη για τη μείωση του πυρετού και την ανακούφιση αρθραλγίας και μυαλγίας.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει έντονη ανασταλτική δράση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων παρεμποδίζοντας το σχηματισμό της θρομβοξάνης A_2 στα αιμοπετάλια. Επομένως, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει διάφορες καρδιαγγειακές ενδείξεις σε δόσεις εν γένει 75 έως 300mg ημερησίως. Η μη αναστρέψιμη αναστολή

της κυκλοοξυγενάσης είναι ιδιαίτερα έντονη στα αιμοπετάλια, επειδή αυτά δεν μπορούν να επανασυνθέσουν το εν λόγω ένζυμο. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ θεωρείται, ότι έχει και άλλες ανασταλτικές δράσεις στα αιμοπετάλια.

Βάσει πειραματικών δεδομένων, η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει τη δράση της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση. Σε μια μελέτη, κατά την χορήγηση μονής δόσης ιβουπροφαίνης 400 mg, 8 ώρες πριν ή 30 λεπτά μετά την ταχεία αποδέσμευση ασπιρίνης δόσης 81 mg, παρουσιάστηκε μειωμένη δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον σχηματισμό θρομβοξάνης ή στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Εντούτοις, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι αβεβαιότητες αναφορικά με την εξαγωγή συμπερασμάτων από τα ex vivo δεδομένα σε κλινικές περιπτώσεις, υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης και καμία κλινικώς σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή από την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης.

5.2. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η απορρόφηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος πραγματοποιείται ταχέως και πλήρως μετά τη χορήγησή του από το στόμα, ανάλογα με τη μορφή του φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της απορρόφησης και μετά από αυτήν, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μετατρέπεται στον κυριότερο μεταβολίτη του, το σαλικυλικό οξύ. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά 10-20 λεπτά για το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μετά 0,3-2 ώρες για το σαλικυλικό οξύ αντίστοιχα. Η ακετυλομάδα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος αρχίζει να διαχωρίζεται υδρολυτικά ακόμη και κατά τη διάρκεια της διέλευσης από τον γαστρεντερικό βλεννογόνο, αλλά η διεργασία αυτή λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ.

Τόσο το ακετυλοσαλικυλικό οξύ όσο και το σαλικυλικό οξύ δεσμεύονται εκτεταμένα στις πρωτεΐνες του πλάσματος και διανέμονται ταχέως σε όλο το σώμα.

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του ορού στον άνθρωπο εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Έχει βρεθεί ποσοστό που ανέρχεται στο 66 – 98% (του σαλικυλικού οξέος).

Μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι ανιχνεύσιμο στο εγκεφαλικό, στο νωτιαίο και στο αρθρικό υγρό. Το σαλικυλικό οξύ διέρχεται τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Η κινητική της απέκκρισης του σαλικυλικού οξέος είναι δισοεξαρτώμενη, καθώς ο μεταβολισμός περιορίζεται από τη δυναμικότητα των ηπατικών ενζύμων. Ο χρόνος ημιζωής κυμαίνεται από 2 έως 3 ώρες μετά από χαμηλές δόσεις μέχρι περίπου 15 ώρες μετά από υψηλές δόσεις.

Οι κυριότεροι μεταβολίτες είναι το συνεξεγμένο προϊόν του σαλικυλικού οξέος με γλυκίνη (σαλικυλουρικό οξύ), το αιθερικό και εστερικό γλυκουρονίδιο του σαλικυλικού οξέος, καθώς και το γεντισικό οξύ και το συνεξεγμένο του προϊόν με γλυκίνη. Το σαλικυλικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς.

5.3. **Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το προκλινικό προφίλ ασφαλείας του ακετυλοσαλικυλικού οξέος είναι καλά τεκμηριωμένο.

Οξεία Τοξικότητα

Η οξεία λήψη δόσεων >10g ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε ενήλικες και >4g σε παιδιά μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 300 – 350μg σαλικυλικού οξέος/ml μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικά συμπτώματα και συγκεντρώσεις από 400 – 500μg σαλικυλικού οξέος/ml οδηγούν σε κωματώδεις έως θανατηφόρες καταστάσεις.

Χρόνια Τοξικότητα

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ο μεταβολίτης του το σαλικυλικό οξύ έχουν τοπική ερεθιστική δράση στους βλενογόνους.

Εφόσον υπάρχουν έλκη στο γαστρεντερικό σύστημα, η αυξημένη τάση για αιμάτωση δημιουργεί κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε μελέτες σε ζώα αναφέρεται επίσης νεφρική βλάβη μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων.

Μετάλλαξη – Καρκινογένεση

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει επαρκώς εξετασθεί *in vivo* και *in vitro* για μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση. Δεν έχει βρεθεί καμία ένδειξη πιθανής μεταλλαξιογόνου ή καρκινογόνου δράσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Αναφέρεται ότι τα σαλικυλικά έχουν τερατογόνο δράση σε ορισμένα είδη ζώων. Έχουν αναφερθεί διαταραχές στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, εμβρυοτοξικά αποτελέσματα και διαταραχές στην ικανότητα εκμάθησης στους απογόνους μετά από προγεννητική έκθεση.

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στον άνθρωπο βλέπε παράγραφο 4.6. Κύηση και γαλουχία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Monosodium Citrate Anhydrous
Sodium Bicarbonate
Citric Acid
Sodium Carbonate Anhydrous

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

- 6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη**
Κουτί που περιέχει 12 δισκία (2 FOIST x 6).
Κουτί που περιέχει 24 δισκία (2 FOIST x12).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

- 6.6 Οδηγίες για τη χορήγηση**
Τα δισκία καταπίνονται από το στόμα. Συνιστάται η χορήγηση μετά το γεύμα.

- 6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**
BAYER ΕΛΛΑΣ ΑΒΕΕ
Σωρού 18 - 20
151 25 Πολύδροσο – Μαρούσι
Τηλ.: 210 61 87 500

7 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
24588

8 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ (SmPC) ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ