

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ETOPIRYNA KONTROL, 300 mg + 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 300 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*), 50 mg kofeiny (*Coffeinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 11 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ból o słabym lub średnim nasileniu, np.: ból głowy, bóle mięśniowe i stawów oraz inne.
Gorączka w przebiegu przeziębienia, zakażeń wirusowych i innych chorób.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle stosuje się:

U dorosłych i młodzieży powyżej 16 lat: 1 do 2 tabletek, w razie konieczności dawkę jednorazową można powtarzać 3 razy na dobę, nie częściej niż co 4 godziny.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Nie należy stosować więcej niż 6 tabletek na dobę (czyli 1800 mg kwasu acetylosalicylowego oraz 300 mg kofeiny).

U pacjentów w podeszłym wieku należy zwiększyć odstępy między kolejnymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież poniżej 16 lat

Nie stosować u dzieci i młodzieży poniżej 16 lat, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Sposób podawania

Produkt należy przyjmować doustnie, najlepiej w czasie posiłku, popijając obficie wodą.

Produktu nie należy stosować dłużej niż 3 dni bez konsultacji z lekarzem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na 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, alergiczne 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 naczyńnioruchowy) 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 uczynienia choroby wrzodowej).
 - Ciężka niewydolność wątroby lub nerek, ciężkie uszkodzenie nerek.
 - Ciężka niewydolność serca.
 - Zaburzenia krzepnięcia krwi (np. hemofilia, małopłytkowość) oraz jednoczesne leczenie środkami przeciwzakrzepowymi (np. pochodne kumaryny, heparyna).
 - Niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.
 - Dna moczanowa w wywiadzie.
 - Jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach 15 mg tygodniowo lub większych, ze względu na mielotoksyczność (patrz punkt 4.5).
 - Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, chyba że lekarz zaleci inaczej.
 - Ostatni trymestr ciąży i okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.

Długotrwałe stosowanie leku może być szkodliwe, dlatego powinno być pod nadzorem lekarza.

Podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami kwasu acetylosalicylowego może wystąpić niedokrwistość z niedoboru żelaza lub działania niepożądane ze strony nerek; należy okresowo kontrolować czynność nerek i hematokryt.

Produktu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe z grupy sulfonilomocznika, ze względu na ryzyko nasilenia działania hipoglikemizującego.

Produktu nie należy stosować u chorych przyjmujących leki przeciw dnie.

Kwas acetylosalicylowy, nawet w małych dawkach, zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. U pacjentów predysponowanych produkt może wywoływać napady dny moczanowej.

Ponieważ kwas acetylosalicylowy i jego metabolity wydalają się z moczem, istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i z przewlekłą niewydolnością nerek.

U pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, z układowym toczniem rumieniowatym, ze współistniejącym uszkodzeniem wątroby zwiększa się toksyczność salicylanów - u tych pacjentów należy wykonać próby czynnościowe wątroby.

Lek stosować ostrożnie u pacjentów z hipoprotrombinemią w wywiadzie, niedoborem witaminy K, trombocytopenią i leczonych produktami działającymi przeciwkrzepliwie.

Ostrożnie stosować w przypadku: krwotoków macicznych, nadmiernego krwawienia miesięczkowego, stosowania wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca.

Kwas acetylosalicylowy należy odstawić na 5-7 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym, z uwagi na zmniejszenie krzepliwości krwi i zwiększone ryzyko krwawienia.

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.

Podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym nie należy pić alkoholu, ponieważ istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na przewód pokarmowy.

U pacjentów w podeszłym wieku należy zwiększyć odstępy między kolejnymi dawkami kwasu acetylosalicylowego. U pacjentów tych częściej występuje podrażnienie błony śluzowej żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego. Może się również zmienić farmakokinetyka kwasu acetylosalicylowego.

Produkt może powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację (patrz punkt 4.6).

Nie należy stosować produktów zawierających kwas acetylosalicylowy u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.6).

W przebiegu niektórych chorób wirusowych, szczególnie w przypadku zakażenia wirusem grypy typu A, wirusem grypy typu B lub ospy wietrznej, głównie u dzieci i młodzieży, istnieje ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a - rzadkiej, ale zagrażającej życiu choroby. Występowanie uporczywych wymiotów w przebiegu infekcji może wskazywać na wystąpienie zespołu Reye'a, co wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.

Ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a w przebiegu infekcji wirusowych może wzrosnąć, jeśli jednocześnie podaje się kwas acetylosalicylowy, chociaż związek przyczynowy nie został udowodniony.

Z ww. względów u dzieci poniżej 16. roku życia nie należy stosować produktów zawierających kwas acetylosalicylowy, a u młodzieży powyżej 16. roku życia można stosować produkty zawierające kwas acetylosalicylowy wyłącznie na zlecenie lekarza.

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów pobudzonych psychoruchowo lub cierpiących na bezsenność.

Podczas stosowania tego produktu należy unikać nadmiernego spożywania kofeiny (np. kawa, herbata i napoje w puszkach).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwas acetylosalicylowy

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE): Produkt może zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Acetazolamid: kwas acetylosalicylowy może w znacznym stopniu zwiększać stężenie, a tym samym toksyczność acetazolamidu.

Leki przeciwzakrzepowe (np. heparyna, warfaryna): Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwzakrzepowymi może spowodować nasilenie działania przeciwzakrzepowego. Kwas acetylosalicylowy może wypierać warfarynę z połączeń białkowych, prowadząc do wydłużenia czasu protrombinowego i czasu krwawienia. Produkt może nasilać działanie przeciwzakrzepowe heparyny, zwiększając tym samym ryzyko krwawienia.

Leki przeciwpadaczkowe: Kwas acetylosalicylowy nasila działanie toksyczne kwasu walproinowego, zaś kwas walproinowy nasila działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego.

Beta-adrenolityki: Kwas acetylosalicylowy może zmniejszać działanie hipotensyjne beta-adrenolityków.

Leki moczopędne: Produkt może zmniejszyć skuteczność leków moczopędnych oraz nasilać ototoksyczność furosemidu.

Metotreksat: Kwas acetylosalicylowy nasila toksyczne działanie metotreksatu na szpik kostny. Stosowanie produktu jednocześnie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych jest przeciwwskazane.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: Jednoczesne stosowanie salicylanów i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie jest zalecane, ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Glikokortykosteroidy stosowane układowo: Z wyjątkiem hydrokortyzonu jako terapii zastępczej w chorobie Addisona, glikokortykosteroidy podawane jednocześnie z salicylanami zwiększają ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawienia z przewodu pokarmowego oraz zmniejszają stężenie salicylanów w osoczu w trakcie terapii, zaś po jej zakończeniu zwiększa się ryzyko przedawkowania salicylanów.

Leki przeciwcukrzycowe: Produkt może nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Produktu nie należy stosować jednocześnie z pochodnymi sulfonylomocznika.

Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego (np. probenecyd, sulfinpirazon): Salicylany osłabiają działanie leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego. Produktu nie należy stosować jednocześnie z lekami przeciw dnie.

Digoksyna: Produkt może nasilać działanie digoksyny.

Leki trombolityczne: Produkt może nasilać działanie leków trombolitycznych, takich jak streptokinaza i alteplaza.

Alkohol: Alkohol zwiększa częstość i nasilenie krwawień z przewodu pokarmowego spowodowanych przez kwas acetylosalicylowy. W trakcie leczenia nie należy spożywać alkoholu.

Omeprazol i kwas askorbowy: Omeprazol i kwas askorbowy nie wpływają na wchłanianie kwasu acetylosalicylowego.

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 ograniczone dane oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu, a w przypadku doraźnego stosowania ibuprofenu nie przewiduje się istotnej klinicznie interakcji (patrz punkt 5.1).

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI): Zwiększone ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego na skutek synergistycznego działania tych leków.

Kofeina

Doustne środki antykoncepcyjne, cymetydyna i disulfiram: zwalniają metabolizm kofeiny.

Barbiturany: przyspieszają metabolizm kofeiny.

Leki pobudzające (analeptyki) i ergotamina: produkt może nasilać działanie innych leków pobudzających i ergotaminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na to, że stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży zwiększa ryzyko poronienia, występowania wad wrodzonych serca i wytrzewień wrodzonych. Całkowite ryzyko wystąpienia wrodzonych wad sercowo-naczyniowych zwiększa się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i długością 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.

Nie należy stosować produktów zawierających kwas acetylosalicylowy 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 mogące prowadzić do niewydolności nerek i małowodzia.

W końcowym okresie ciąży wszystkie inhibitory prostaglandyn mogą spowodować narażenie matki i noworodka 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 związku z tym kwas acetylosalicylowy jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Produkt jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Płodność

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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego mogą wystąpić następujące objawy niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Małopłytkowość, niedokrwistość wskutek mikrokrwawień z przewodu pokarmowego, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, leukopenia, agranulocytoza, eozynopenia, zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia,

wydłużenie czasu protrombinowego, niedokrwistość z niedoboru żelaza potwierdzona wynikami badań laboratoryjnych i objawami klinicznymi, hemoliza.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka, świąd), obrzęk alergiczny i obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny potwierdzony wynikami badań laboratoryjnych i objawami klinicznymi.

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.

Zaburzenia układu nerwowego

Krwotok mózgowy i wewnątrzczaszkowy, zawroty głowy.

Długotrwałe przyjmowanie leków zawierających kwas acetylosalicylowy może być przyczyną bólu głowy, który nasila się podczas przyjmowania kolejnych dawek.

Zaburzenia oka

Zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Szumy uszne, odwracalna utrata słuchu.

Szum i dzwonienie w uszach są pierwszymi objawami zatrucia salicylanami.

Zaburzenia serca

Niewydolność serca, obrzęk, niewydolność krążeniowo-oddechowa.

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie, krwotoki, okołoperacyjne krwotoki, krwiaki, krwotoki do mięśni.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Obrzęk płuc pochodzenia pozasercowego (występuje głównie w przewlekłym lub ostrym zatruciu), krwawienie z nosa, zespół astmy aspirynowej, zapalenie śluzówki nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niestrawność, zgaga, uczucie pełności w nadbrzuszu, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego, uszkodzenie błony śluzowej żołądka, uczynnienie choroby wrzodowej, perforacje, krwawienie dziąseł, stany zapalne przewodu pokarmowego. Owrzodzenie żołądka występuje u 15% pacjentów długotrwałe 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 toczeniem 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 plamica.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Białkomocz, obecność leukocytów i erytrocytów w moczu, nefropatia z martwicą brodawek nerkowych, śródmiąższowe zapalenie nerek, krwotoki z układu moczowo-płciowego, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek.

W przypadku przedawkowania: znaczne obniżenie klirensu kreatyniny lub ostra martwica kanalików nerkowych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Gorączka.

Działaniami niepożądanymi spowodowanymi przez kofeinę mogą być:
Ból głowy, bezsenność, niemożność skupienia uwagi, drżenie rąk, zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty).

Kofeina może spowodować uzależnienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Pierwszymi objawami zatrucia kwasem acetylosalicylowym są nudności, wymioty, szумы 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 poważne 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 dawce 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 leku wynoszącej od 10 do 30 g. Opisano również przypadek pacjenta, który przeżył po przyjęciu 130 g kwasu acetylosalicylowego.

Leczenie przedawkowania

Nie ma specyficznej odtrutki na kwas acetylosalicylowy.

W razie zatrucia kwasem acetylosalicylowym należy:

- Sprowokować wymioty i przeprowadzić płukanie żołądka (w celu zmniejszenia wchłaniania leku).
Takie postępowanie jest skuteczne w czasie 3-4 godzin po przyjęciu leku, a w razie zatrucia bardzo dużą dawką leku nawet do 10 godzin.
- Podać węgiel aktywny w postaci wodnej zawiesiny (w dawce 50-100 g u dorosłych, i 30-60 g u dzieci), aby zmniejszyć wchłanianie kwasu acetylosalicylowego.
- W przypadku hipertermii należy obniżyć temperaturę ciała przez utrzymywanie niskiej temperatury otoczenia oraz zastosowanie chłodnych okładów.
- Należy ściśle monitorować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i szybko wyrównywać.
- W celu przyspieszenia wydalania kwasu acetylosalicylowego przez nerki oraz w leczeniu kwasicy należy podać dożylnie wodorowęglan sodowy. Należy utrzymywać pH moczu w granicach 7,0-7,5.
- W bardzo ciężkich zatruciach, gdy nie udaje się wyrównać zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej leczeniem zachowawczym oraz w przypadkach współwystępującej niewydolności nerek należy 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 się czasu protrombinowego podaje się witaminę K.
- Nie należy stosować leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, np. barbituranów, z uwagi na możliwość wystąpienia kwasicy oddechowej i śpiączki.
- Pacjentom z zaburzeniami oddechu należy zapewnić dopływ świeżego powietrza, podać tlen. Jeśli konieczne, wykonać intubację wewnątrzchawiczą i zastosować oddech wspomagany.
- W przypadku wstrząsu zastosować typowe postępowanie przeciwwstrząsowe.
- Objawami przedawkowania kofeiny są: bezsenność, zmęczenie, drżenie mięśni, majaczenie, tachykardia, skurcze dodatkowe, drgawki. Brak specyficznej odtrutki. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, kwas acetylosalicylowy, produkty złożone z wyjątkiem psycholeptyków.

Kod ATC: N02BA51

Etopiryna Kontrol jest produktem złożonym z kwasu acetylosalicylowego i kofeiny. Kwas acetylosalicylowy działa przeciwbólowo, przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo.

Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego nie został w pełni wyjaśniony, ale wydaje się być zasadniczo związany z hamowaniem syntezy prostaglandyn w tkankach, co następuje w wyniku nieodwracalnej acetylacji oraz inaktywacji cyklooksygenazy - enzymu katalizującego powstawanie prekursorów prostaglandyn (endonadtlenków) z kwasu arachidonowego.

Przeciwgorączkowe działanie kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn w OUN. Uważa się, że prostaglandyny są jednym z mediatorów odpowiedzialnym za powstawanie gorączki.

Kwas acetylosalicylowy hamuje również agregację płytek krwi.

Oba te związki mają duże znaczenie w procesach oksydacyjno-redukcyjnych zachodzących w organizmie.

Dane z badań doświadczalnych wskazują na to, że ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi 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, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu, a w przypadku doraźnego stosowania ibuprofenu nie przewiduje się istotnej klinicznie interakcji.

Kofeina jest analeptykiem, pobudza ośrodek oddechowy i naczynioruchowy. Nasila działanie przeciwbólowe kwasu acetylosalicylowego. Mechanizm działania kofeiny oparty jest na uruchomieniu i przenoszeniu wewnątrzkomórkowo Ca^{2+} , akumulacji cyklicznych nukleotydów i blokady receptora adenozyiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lek wchłania się z przewodu pokarmowego w 80-100%.

Pokarm nie zmniejsza dostępności biologicznej kwasu acetylosalicylowego, ale może przedłużyć jego wchłanianie.

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

W rzeczywistości dostępność biologiczna kwasu acetylosalicylowego jest mniejsza, ponieważ lek jest częściowo hydrolizowany w śluzówce przewodu pokarmowego podczas wchłaniania i podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe następuje, jeśli stężenie kwasu acetylosalicylowego w surowicy wynosi 30-100 µg/ml.

Działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe kwasu acetylosalicylowego stosowanego w formie tabletek rozpuszczalnych rozpoczyna się po 30 minutach od chwili zastosowania, osiągając maksimum po 1-3 h. Po zastosowaniu pojedynczej dawki utrzymuje się przez 3-6 h.

Kofeina szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, stężenie maksymalne występuje po 1-2 godzinach; okres półtrwania w surowicy wynosi od 3 do 7 godzin.

Dystrybucja

Kwas acetylosalicylowy szybko i w znacznym stopniu rozmieszcza się w większości tkanek i płynów ustrojowych.

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

Okolo 33% niezhydrolizowanego leku wiąże się z białkami, jeśli stężenie w surowicy wynosi 120 µg/ml.

Stopień wiązania leku z białkami zależy od stężenia albumin; u zdrowych osobników zmniejsza się wraz z obniżeniem się tego stężenia.

W niewydolności nerek, w ciąży i u noworodków wiązanie się kwasu acetylosalicylowego z białkami osocza zmniejsza się nie tylko z powodu hipalbuminemii, ale także wskutek kumulowania się czynników endogennych, które wypierają lek z wiązań z białkami.

Kofeina łatwo przenika do wszystkich narządów i tkanek. Przenika do mleka kobiecego, płynu mózgowo-rdzeniowego, przekracza barierę łożyska. W okolo 17% wiąże się z białkami surowicy krwi.

Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy jest częściowo metabolizowany podczas wchłaniania. Proces ten zachodzi pod wpływem esterazy, głównie w wątrobie, ale także w surowicy krwi, erytrocytach i w mazi stawowej (w mazi stawowej postępuje znacznie wolniej niż w innych tkankach, prawdopodobnie ze względu na mniejszą aktywność esterazy).

Salicylany sprzęgają się głównie z glicyną do kwasu salicylurowego i z kwasem glukuronowym do glukuronianu salicylo-fenolowego i salicylo-acylowego; tylko niewielka ich część ulega hydroksylacji do kwasu gentyzynowego, kwasu 2,3-dwuhydroksybenzoesowego i 2,3,5-trójhydroksybenzoesowego. U kobiet proces hydroksylacji zachodzi wolniej (niższy poziom esterazy w surowicy krwi).

Kofeina metabolizowana jest w wątrobie na drodze demetylacji i utleniania do 1-metyloksantyny, 7-metyloksantyny, kwasu 1-metylomoczowego.

Eliminacja

Okres półtrwania kwasu acetylosalicylowego w osoczu wynosi okolo 15 do 20 minut.

Okres półtrwania salicylanów w osoczu wynosi okolo 2-3 godzin, a kwasu salicylowego okolo 6 godzin. Ponieważ metabolizm salicylanów ulega wysyceniu, podczas stosowania dużych dawek okres półtrwania może przedłużyć się do 15-30 godzin.

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

Tylko okolo 1% doustnej dawki kwasu acetylosalicylowego wydalą się z moczem jako niezhydrolizowany lek, pozostała część wydalą się z moczem w postaci salicylanów i ich metabolitów. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek 80-100% pojedynczej dawki leku wydalą się z moczem w ciągu 24-72 godzin.

Kofeina i jej metabolity wydalane są przez nerki z moczem.

Okres półtrwania kofeiny wynosi 3-7 godzin. Tylko 5-20% jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości mutagenne i zdolność do pobudzania wzrostu guzów

Kwas acetylosalicylowy podawany szczurom przez 68 tygodni w ilości 0,5% karmy, nie działał rakotwórczo. W teście Amesa kwas acetylosalicylowy nie działał mutagenie, jednak w hodowli fibroblastów ludzkich powodował aberracje chromosomalne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na zwierzętach kwas acetylosalicylowy wykazywał działanie teratogenne. Opisywano zaburzenia zagnieżdżenia się jaja, działanie embrio- i fetotoksyczne oraz trudności w uczeniu się u potomstwa, jeżeli lek został zastosowany przed porodem.

Kwas acetylosalicylowy hamował owulację u szczurów.

Badania związane ze stosowaniem u ludzi, patrz punkt 4.6.

Toksyczność ostra

Ostre zatrucie kończące się zgonem może wystąpić po przyjęciu jednej dawki większej niż 10 g kwasu acetylosalicylowego u dorosłych i większej niż 4 g u dzieci.

Stężenia kwasu salicylowego w osoczu od 300 do 350 µg/ml mogą wywołać objawy zatrucia, a stężenia od około 400 do 500 µg/ml mogą prowadzić do stanów śpiączki kończących się zgonem.

Toksyczność przewlekła

Kwas acetylosalicylowy oraz jego metabolity wywierają działanie miejscowo drażniące na błony śluzowe.

Jeżeli w obrębie przewodu pokarmowego występują wrzody, zwiększona możliwość krwawienia stwarza ryzyko poważnego krwotoku. Poza tymi działaniami niepożądanymi opisano również uszkodzenie nerek u zwierząt, u których przewlekłe i doraźnie stosowano duże dawki kwasu acetylosalicylowego.

Dawka toksyczna kofeiny dla dorosłych jest większa niż 1 g.

Dawka śmiertelna kofeiny po podaniu doustnym dla dorosłych wynosi 18-50 g.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana

Celuloza mikrokrystaliczna

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 z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

10 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0848

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.08.1991 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO