

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cardioteva, 75 mg, tabletki dojelitowe  
Cardioteva, 150 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera: 75 mg lub 150 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

75 mg: Owalne, białe, obustronnie wypukłe tabletki, o wymiarach 9,2 mm x 5,2 mm.

150 mg: Owalne, białe, obustronnie wypukłe tabletki, o wymiarach 11,7 mm x 6,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Prewencja wtórna zawału mięśnia sercowego.
- Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.
- Niestabilna dławica piersiowa w wywiadzie, z wyjątkiem ostrej fazy.
- Zapobieganie zatkaniu przeszczepu naczyniowego po kardiochirurgicznym zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (by-pass) (ang. Coronary Artery Bypass Grafting - CABG).
- Angioplastyka wieńcowa z wyjątkiem ostrej fazy.
- Profilaktyka wtórna u pacjentów po przebyłym przejściowym niedokrwieniu mózgu (TIA) i incydentach niedokrwienia mózgowo-naczyniowego (CVA), pod warunkiem wykluczenia krwawień wewnątrzmoźgowych.

Produkt leczniczy Cardioteva nie jest zalecany w sytuacjach wymagających nagłej pomocy. Zastosowanie jest ograniczone do prewencji wtórnej w leczeniu przewlekłym.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Pacjenci dorośli

*Profilaktyka wtórna zawału:*

Zalecana dawka to 75-160 mg jeden raz na dobę.

*Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową:*

Zalecana dawka to 75-160 mg jeden raz na dobę.

*Niestabilna dławica piersiowa w wywiadzie, z wyjątkiem ostrej fazy:*

Zalecana dawka to 75-160 mg jeden raz na dobę.

*Zapobieganie zatkaniam przeszczepu naczyniowego po kardiochirurgicznym zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (CABG).*

Zalecana dawka to 75-160 mg jeden raz na dobę.

*Angioplastyka wieńcowa z wyjątkiem ostrej fazy:*

Zalecana dawka to 75-160 mg jeden raz na dobę.

*Profilaktyka wtórna u pacjentów po przebytych przejściowym niedokrwieniu mózgu (TIA) i incydentach niedokrwienia mózgowo-naczyniowego (CVA), pod warunkiem wykluczenia krwawień wewnątrzmoźgowych:*

Zalecana dawka to 75-325 mg jeden raz na dobę.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Ogólnie kwas acetylosalicylowy należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są bardziej skłonni do występowania działań niepożądanych. Jeśli nie występuje ciężka niewydolność nerek lub wątroby, zalecana jest dawka zwykle stosowana u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.3 i 4.4). Leczenie powinno być oceniane w regularnych odstępach czasu.

#### Dzieci i młodzież

Kwasu acetylosalicylowego nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, z wyjątkiem wyraźnych zaleceń lekarskich, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu (1/2 szklanki wody). Otoczka tabletki nie rozpada się w żołądku, dlatego tabletek nie należy kruszyć, łamać lub żuć, ponieważ otoczka zapobiega podrażnieniom błony śluzowej żołądka.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na związki zawierające kwas acetylosalicylowy lub inhibitory syntezy prostaglandyn (np. u niektórych pacjentów z astmą może wystąpić atak albo omdlenie), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Czynny lub nawracający w wywiadzie wrzód trawienny i (lub) krwawienia z przewodu pokarmowego lub innego rodzaju krwawienia, takie jak krwawienia z naczyń mózgowych;
- Skaza krwotoczna; choroby związane z krzepnięciem, takie jak hemofilia lub trombocytopenia;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek;
- Dawki > 100 mg na dobę podczas trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.6);
- Metotreksat stosowany w dawkach >15 mg na tydzień (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt leczniczy Cardioteva nie jest zalecany do stosowania jako lek przeciwzapalny, przeciwbólowy, przeciwgorączkowy.

Produkt leczniczy zalecany jest do stosowania u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 16 lat. Ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u młodzieży lub dzieci w wieku poniżej 16 lat, chyba że korzyść ze stosowania przeważa nad ryzykiem. U niektórych dzieci zastosowanie kwasu acetylosalicylowego może mieć związek z występowaniem zespołu Reya.

Występuje zwiększone ryzyko krwawienia zwłaszcza podczas lub po zabiegu chirurgicznym (nawet w przypadku niewielkich zabiegów, np. ekstrakcji zęba). Należy stosować z ostrożnością przed zabiegiem, włączając ekstrakcję zęba. Może być konieczne czasowe przerwanie leczenia.

Produkt leczniczy Cardioteva nie jest zalecany do stosowania podczas obfitego krwawienia miesiączkowego, ponieważ może nasilać krwawienie miesiączkowe.

Produkt leczniczy Cardioteva powinien być stosowany z ostrożnością w przypadku nadciśnienia tętniczego i u pacjentów z owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie, lub epizodami krwawienia albo poddawanych leczeniu lekami przeciwzakrzepowymi.

Pacjenci powinni poinformować lekarza o jakimkolwiek nietypowym krwawieniu. Jeśli wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, należy zaprzestać stosowania produktu.

Kwas acetylosalicylowy należy podawać z ostrożnością pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (przeciwwskazany, jeśli są to ciężkie zaburzenia) lub u pacjentów odwodnionych, ponieważ stosowanie leków z grupy NLPZ może spowodować pogorszenie czynności nerek. Należy regularnie przeprowadzać badania czynności wątroby u pacjentów wykazujących niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby.

Kwas acetylosalicylowy może prowokować skurcz oskrzeli lub napady astmy oskrzelowej lub inne reakcje nadwrażliwości. Czynniki ryzyka to istniejąca astma oskrzelowa, katar sienny, polipy błony śluzowej nosa lub przewlekłe choroby układu oddechowego. Dotyczy to również pacjentów, którzy także wykazują reakcje alergiczne na inne substancje (tj. reakcje skórne, świąd i pokrzywka).

Poważne reakcje skórne, w tym zespół Stevens-Johnsona, obserwowano rzadko w związku z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.8). Stosowanie produktu leczniczego Cardioteva należy przerwać w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki na skórze, błonie śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości.

Pacjenci w podeszłym wieku są zwłaszcza wrażliwi na działania niepożądane spowodowane przez NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy, w szczególności są to: krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2). W przypadku, gdy konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnej ocenie.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Cardioteva z innymi lekami, które wpływają na hemostazę (tj. leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, leki przeciwzapalne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), chyba że jest to wyraźnie wskazane, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie można uniknąć takiego połączenia, zaleca się ścisłą obserwację w kierunku objawów krwawienia.

Zaleca się ostrożność u pacjentów, którzy stosują jednocześnie leki, które zwiększają ryzyko owrzodzenia, takie jak doustne kortykosteroidy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i deferazyroks (patrz punkt 4.5).

Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. Z tego względu, u pacjentów z tendencją do zmniejszonego wydalania kwasu moczowego może wystąpić atak dny moczanej (patrz punkt 4.5).

Ryzyko działania hipoglikemizującego pochodnych sulfonilomocznika i insuliny może być zwiększone w przypadku przyjmowania produktu Cardioteva w dawce większej niż zalecane dawkowanie (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Połączenia przeciwwskazane

*Metotreksat (stosowany w dawkach >15 mg na tydzień):*

Skojarzenie metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego powoduje nasilenie toksyczności hematologicznej z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego metotreksatu przez kwas acetylosalicylowy. Dlatego jednoczesne stosowanie metotreksatu (w dawkach >15 mg na tydzień) z produktem Cardioteva jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Połączenia niezalecane

*Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego (urikozuryczne), np. probenecyd*  
Salicylany odwracają działanie probenecydu. Należy unikać takiego połączenia.

### Połączenia wymagające ostrożności lub które można rozważyć

*Leki przeciwzakrzepowe, np. kumaryna, heparyna, warfaryna*

Zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane hamowaniem czynności trombocytów, uszkodzenie błony śluzowej dwunastnicy i wypieranie leków przeciwzakrzepowych z ich połączeń z białkami osocza. Czas krwawienia należy monitorować (patrz punkt 4.4).

*Leki przeciwplatekcyjne (tj. klopidogrel i dipirydamol) i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI; takie jak sertralina lub paroksetyna)*

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

*Leki przeciwcukrzycowe, np. sulfonamoczniki*

Salicylany mogą zwiększać działanie hipoglikemiczne sulfonamocznika.

### *Digoksyna i lit*

Kwas acetylosalicylowy utrudnia wydalanie digoksyny i litu, co prowadzi do zwiększenia stężeń w osoczu. Monitorowanie stężenia digoksyny i litu w osoczu zaleca się w przypadku rozpoczęcia i zakończenia leczenia kwasem acetylosalicylowym. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

### *Leki moczopędne i przeciwnadciśnieniowe*

Leki NLPZ mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko ostrej niewydolności nerek.

Leki moczopędne: ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej poprzez zmniejszenie syntezy prostaglandyn. Zalecane jest nawodnienie pacjenta i monitorowanie czynności nerek na początku leczenia.

### *Inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid)*

Może powodować ciężką kwasicę i zwiększone toksyczne działanie na obwodowy układ nerwowy.

### *Kortykosteroidy stosowane systemowo*

Ryzyko wystąpienia owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i kortykosteroidów (patrz punkt 4.4).

### *Metotreksat (stosowany w dawkach <15 mg na tydzień):*

Skojarzenie metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego powoduje nasilenie toksyczności hematologicznej z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego metotreksatu przez kwas acetylosalicylowy. W ciągu pierwszych tygodni stosowania leczenia skojarzonego należy cotygodniowo kontrolować morfologię krwi. Dokładne monitorowanie należy prowadzić w przypadku nawet łagodnych zaburzeń czynności nerek, jak również w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.

### *Inne leki NLPZ*

Zwiększone ryzyko owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego z powodu działania synergicznego.

### *Ibuprofen*

Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Z uwagi jednak na ograniczenia wspomnianych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

#### *Metamizol*

Metamizol może zmniejszać działanie kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) na agregację płytek krwi, gdy jest przyjmowany jednocześnie. Z tego względu połączenie to powinno być stosowane z ostrożnością u pacjentów przyjmujących małe dawki aspiryny w celach kardioprotekcyjnych.

#### *Cyklosporyna i takrolimus*

Jednoczesne stosowanie NLPZ z cyklosporyną lub takrolimusem może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności cyklosporyny i takrolimusu. Czynność nerek należy monitorować w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z kwasem acetylosalicylowym.

#### *Kwas walproinowy*

Kwas acetylosalicylowy zmniejsza wiązanie walproinianu z białkami osocza, zwiększając tym samym stężenia wolnej frakcji walproinianu w osoczu w stanie stacjonarnym.

#### *Fenytoina*

Salicylany zmniejszają wiązanie fenytoiny z białkami osocza. To może prowadzić do zmniejszonego całkowitego stężenia fenytoiny w osoczu i zwiększenia wolnej frakcji fenytoiny. Stężenie frakcji niezwiązanej a tym samym działanie terapeutyczne nie wydaje się być znacząco zmienione.

#### *Alkohol*

Jednoczesne spożywanie alkoholu i przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

#### *Substancja pomocnicza - sól*

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

##### *Małe dawki (do 100 mg na dobę):*

Badania kliniczne wskazują, że dawki do 100 mg na dobę do ograniczonego stosowania w położnictwie i wymagające specjalistycznego monitorowania, wydają się być bezpieczne.

##### *Dawki od 100 do 500 mg na dobę:*

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących zastosowania dawek powyżej 100 mg na dobę do 500 mg na dobę. Dlatego też poniższe zalecenia dla dawek 500 mg na dobę i większych, także odnoszą się do tego zakresu dawki.

##### *Dawka 500 mg na dobę i większa:*

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 liczbie przypadków różnych wad rozwojowych, w tym wad sercowo-naczyniowych. Kwasu acetylosalicylowego nie należy stosować 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 produktu 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 konsekwencji kwas acetylosalicylowy w dawkach 100 mg na dobę lub większych jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

#### Karmienie piersią

Kwas acetylosalicylowy i jego metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Ponieważ jak dotąd, podczas krótkotrwałego stosowania salicylanów przez matki, nie stwierdzono występowania działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, przerywanie karmienia piersią nie jest konieczne. W przypadku długotrwałego stosowania i (lub) podawania większych dawek kwasu acetylosalicylowego, karmienie piersią powinno być przerwane.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cardioteva na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W oparciu o właściwości farmakodynamiczne i działania niepożądane, oczekuje się, że kwas acetylosalicylowy nie wpływa na reakcje i zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zostały pogrupowane na podstawie klasyfikacji układów i narządów. W ramach każdej klasyfikacji układów i narządów częstości zostały zdefiniowane jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<p><i>Często:</i> Zwiększona skłonność do krwawień.</p> <p><i>Rzadko:</i> Trombocytopenia, granulocytoza, anemia aplastyczna.</p> <p><i>Nieznana:</i> Przypadki krwawień z przedłużonym czasem krwawienia jak krwawienie z nosa, krwawienie z dziąsła. Objawy mogą się utrzymywać przez okres 4-8 dni po przerwaniu podawania kwasu acetylosalicylowego. W wyniku tego może zwiększyć się ryzyko krwawienia podczas zabiegu chirurgicznego. Istniejące krwawienie (krwawe wymioty, smoliste stolce) lub wystąpienie krwawienia z przewodu pokarmowego, może prowadzić do anemii z niedoboru żelaza (częstsze po większych dawkach).</p>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	<p><i>Nieznana:</i> Reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk alergiczny, reakcje anafilaktyczne, włączając wstrząs.</p>
<b>Zaburzenia metabolizmu</b>	<p><i>Nieznana:</i></p>

<b>i odżywiania</b>	Hiperurykemia.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<i>Rzadko:</i> Krwawienie wewnątrzczaszkowe.  <i>Nieznana:</i> Ból głowy, zawroty głowy.
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<i>Nieznana:</i> Zaburzenia słuchu; szumy uszne.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<i>Rzadko:</i> Krwotoczne zapalenie naczyń.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<i>Niezbyt często:</i> Nieżyt nosa, duszność.  <i>Rzadko:</i> Skurcz oskrzeli, ataki astmy oskrzelowej.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<i>Rzadko:</i> Obfite krwawienie miesiączkowe.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<i>Często:</i> Niestrawność.  <i>Rzadko:</i> Ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego, nudności, wymioty.  <i>Nieznana:</i> Owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy i perforacja.
<b>Zaburzenie wątroby i dróg żółciowych</b>	<i>Nieznana:</i> Niewydolność wątroby.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<i>Niezbyt często:</i> Pokrzywka.  <i>Rzadko:</i> Zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, plamica, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy.
<b>Zaburzenie nerek i dróg moczowych</b>	<i>Nieznana:</i> Zaburzenie czynności nerek.

#### 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.  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Pomimo znacznych różnic międzypersonalnych można uznać, że dawka toksyczna wynosi około 200 mg/kg mc. u pacjentów dorosłych i 100 mg/kg mc. u dzieci. Śmiertelna dawka kwasu acetylosalicylowego wynosi 25-30 g. Stężenie salicylanów w osoczu powyżej 300 mg/l wskazuje na zatrucie. Stężenie w osoczu ponad 500 mg/l u pacjentów dorosłych i 300 mg/l u dzieci zazwyczaj powoduje ciężkie zatrucie. Przedawkowanie może być szkodliwe dla pacjentów dorosłych i szczególnie u małych dzieci (przedawkowanie terapeutyczne lub częste przypadkowe zatrucia mogą być śmiertelne).

#### Objawy średnio nasilonego zatrucia

Szumy uszne, zaburzenia słuchu, ból głowy, zawroty głowy, dezorientacja i zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty, ból brzucha).

#### Objawy ciężkiego zatrucia

Objawy są związane z poważnymi zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej. W początkowym stadium występuje hiperwentylacja, która powoduje kwasicę oddechową. Kwasica oddechowa wywołana jest zahamowaniem ośrodka oddechowego. Dodatkowo kwasica metaboliczna spowodowana jest obecnością salicylanów.

U młodszych dzieci objawy nie są często widoczne, aż do osiągnięcia końcowej fazy zatrucia, zwykle kiedy znajdują się one w fazie kwasicy mleczanowej.

Ponadto, mogą wystąpić następujące objawy: hipertermia i pocenie się, czego wynikiem jest odwodnienie: uczucie niepokoju, drgawki, omamy i hipoglikemia. Depresja układu oddechowego może prowadzić do śpiączki, zapaści sercowo-naczyniowej lub zatrzymania oddechu.

#### Leczenie przedawkowania

Jeśli przyjęto dawkę toksyczną wymagana jest natychmiastowa hospitalizacja. W przypadku umiarkowanego zatrucia należy podjąć próbę sprowokowania wymiotów.

Jeśli się to nie uda, w ciągu pierwszej godziny po przyjęciu znacznej ilości leku należy przeprowadzić płukanie żołądka. Następnie należy podać węgiel aktywowany (adsorbent) i siarczan sodu (środek przeczyszczający).

Węgiel aktywowany może być podawany w pojedynczej dawce (50 g dla dorosłych, 1 g/kg masy ciała dla dzieci w wieku poniżej 12 lat).

Zakwaszanie moczu (250 mmol NaHCO<sub>3</sub>) z jednoczesną kontrolą poziomu pH.

W przypadku ciężkiego zatrucia preferuje się hemodializę.

Inne objawy zatrucia należy leczyć objawowo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyn, kod ATC: B01AC06

Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek: blokuje cyklooksygenazę w płytkach krwi poprzez acetylację, co hamuje syntezę tromboksanu A<sub>2</sub>, fizjologicznie aktywowanej substancji, uwalnianej przez płytki krwi i odgrywającej rolę w powikłaniach miażdżycowych. Hamowanie syntezy TXA<sub>2</sub> jest nieodwracalne, ponieważ trombocyty, które nie mają jąder, nie są zdolne (z powodu braku możliwości syntezy białek) do syntezy nowej cyklooksygenazy, która była acetylowana przez kwas acetylosalicylowy.

Dawki wielokrotne od 20 do 325 mg hamują aktywność enzymatyczną od 30 do 95%. Ze względu na nieodwracalny charakter wiążący, działanie utrzymuje się przez czas życia trombocytów (7-10 dni). Działanie hamujące nie wyczerpuje się podczas długotrwałego leczenia a aktywność enzymatyczna płytek krwi stopniowo powraca w ciągu 24-48 godzin po przerwaniu leczenia. Kwas acetylosalicylowy wydłuża czas krwawienia średnio o około 50 do 100%, ale obserwowano indywidualne zmiany w tym zakresie.

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

W jednym z badań po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), odnotowano osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Z uwagi jednak na ograniczenia tych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwas acetylosalicylowy jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Głównym miejscem wchłaniania jest proksymalny odcinek jelita cienkiego. Jednak znaczna część dawki jest już hydrolizowana do kwasu salicylowego w ścianie jelita podczas wchłaniania. Stopień hydrolizy zależy od szybkości wchłaniania.

Po przyjęciu produktu Cardioteva, tabletki dojelitowe, maksymalne stężenia w osoczu kwasu acetylosalicylowego i kwasu salicylowego są osiągnięte po około odpowiednio 5 i 6 godzinach po podaniu na czczo. Jeśli tabletki przyjmowane są z pokarmem, maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte są około 3 godziny później niż po przyjęciu na czczo.

### Dystrybucja

Kwas acetylosalicylowy, jak również główny metabolit, kwas salicylowy, są w dużym stopniu wiązane z białkami osocza i szybko dystrybuowane do wszystkich części ciała. Stopień wiązania kwasu acetylosalicylowego z białkami osocza zależy głównie od stężenia kwasu salicylowego i białka. Objętość dystrybucji kwasu acetylosalicylowego wynosi około 0,16 l/kg masy ciała. Kwas salicylowy powoli przenika do płynu stawowego, przenika przez barierę łożyska i do mleka matki.

### Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy jest szybko metabolizowany do kwasu salicylowego z okresem półtrwania 15-30 minut. Kwas salicylowy jest następnie przekształcany, głównie w sprzężeniu z glicyną i kwasem glukuronowym, a niewielka część do kwasu gentyzynowego.

Kinetyka eliminacji kwasu salicylowego jest zależna od dawki, ponieważ metabolizm jest ograniczony przez zdolność enzymów wątrobowych. Tak więc, okres półtrwania w fazie eliminacji różni się i wynosi 2-3 godzin po podaniu małych dawek, 12 godzin po zastosowaniu dawek przeciwbólowych oraz 15-30 godzin po podaniu dużych dawek terapeutycznych lub zatruciu.

### Eliminacja

Kwas salicylowy i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Profil nieklinicznych danych o bezpieczeństwie jest dobrze udokumentowany. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach salicylany nie wykazywały żadnego innego uszkodzenia organów poza uszkodzeniem nerek. W badaniach na szczurach, obserwowano działanie fetotoksyczne i teratogenne kwasu acetylosalicylowego przy dawkach toksycznych dla matki. Znaczenie kliniczne nie jest znane, ponieważ dawki stosowane w badaniach przedklinicznych są znacznie większe (co najmniej 7 razy) niż maksymalne zalecane dawki dla wybranych wskazań sercowo-naczyniowych. Kwas acetylosalicylowy był szeroko badany z uwzględnieniem działania mutagennego i rakotwórczego. Wyniki jako całość nie wskazują na działanie mutagenne i rakotwórcze w badaniach na myszach i szczurach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kwas stearynowy

*Otoczka tabletki:*

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Polisorbat 80  
Sodu laurylosiarczan  
Trietylu cytrynian  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blistry:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Pojemnik do tabletek:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister (PVC/Aluminium).  
Pojemnik do tabletek z HDPE z wieczkiem z LDPE.  
Pojemnik do tabletek z LDPE z wieczkiem z PP.

*Wielkości opakowań:*

Blistry: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tabletek dojelitowych.  
Pojemniki do tabletek: 10, 30, 50, 100, 500 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

75 mg: 18758  
150 mg: 18760

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.10.2011  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.04.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2019-10-04