

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASPIRIN EXTRA, 500 mg + 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera substancje czynne: 500 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*) oraz 50 mg kofeiny (*Coffeinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle o małym i umiarkowanym nasileniu, np. bóle głowy, bóle zębów, bóle mięśniowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

jednorazowo od 500 mg do 1000 mg kwasu acetylosalicylowego oraz od 50 mg do 100 mg kofeiny (tj. od 1 do 2 tabletek). W razie konieczności, dawka jednorazowa może być powtarzana co 4 do 8 godzin. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej, która wynosi 3000 mg kwasu acetylosalicylowego oraz 300 mg kofeiny (tj. 6 tabletek).

Młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

jednorazowo 500 mg kwasu acetylosalicylowego oraz 50 mg kofeiny (tj. 1 tabletki). W razie konieczności, dawka jednorazowa może być powtarzana co 4 do 8 godzin. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej, która wynosi 2000 mg kwasu acetylosalicylowego oraz 200 mg kofeiny (tj. 4 tabletki).

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

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 12 lat:

Produkt Aspirin Extra nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

W razie nieumyślnego zażycia lub przypadkowego przyjęcia leku przez dzieci, patrz punkt 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek lub zaburzeniami krążenia sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, najlepiej po posiłkach, z dużą ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu nie należy stosować:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną - kwas acetylosalicylowy, inne salicylany lub kofeinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów ze skazą krwotoczną,
- u pacjentów z ostrą chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy,
- u pacjentów z napadami astmy oskrzelowej w wywiadzie, wywołanymi podaniem salicylanów lub substancji o podobnym działaniu, szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- jednocześnie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych (patrz punkt 4.5),
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, ciężką niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek,
- u pacjentów z ciężką chorobą krążenia lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi,
- w ostatnim trymestrze ciąży,
- u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie:

- w przypadku nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne lub inne substancje alergizujące,
- podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt. 4.5),
- u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby,
- u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub zaburzeniami krążenia (np. choroba naczyń nerkowych, zastoinowa niewydolność serca, zmniejszenie objętości krwi krążącej, rozległa operacja, posocznica, ciężkie krwawienia), gdyż kwas acetylosalicylowy może dodatkowo zwiększyć ryzyko występowania zaburzeń czynności nerek i ciężkiej niewydolności nerek,
- u pacjentów z przebytą (przewlekłą lub nawracającą) chorobą wrzodową lub krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie,
- u pacjentów z nadczynnością tarczycy,
- u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, gdyż podanie kwasu acetylosalicylowego może wywołać wystąpienie hemolizy lub niedokrwistości hemolitycznej. Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hemolizy to m.in. wysokie dawki kwasu acetylosalicylowego, gorączka, ciężkie infekcje,
- w okresie karmienia piersią (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).

Kwas acetylosalicylowy może powodować skurcz oskrzeli i wywoływać napady astmy lub inne reakcje nadwrażliwości. Czynniki ryzyka obejmują: astmę oskrzelową, przewlekłe choroby układu oddechowego, katar sienny, polipy błony śluzowej nosa. Ostrzeżenie to odnosi się także do pacjentów, u których występują reakcje alergiczne (np. odczyny skórne, świąd, pokrzywka) na inne substancje.

Kwas acetylosalicylowy, ze względu na działanie antyagregacyjne, które utrzymuje się przez kilka dni po zastosowaniu, może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia w czasie lub po zabiegach chirurgicznych (włącznie z niewielkimi zabiegami, np. ekstrakcją zęba).

Kwas acetylosalicylowy, nawet w małych dawkach, zmniejsza wydalanie kwasu moczowego, co u predysponowanych pacjentów może wywołać napad dny moczanowej.

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.

Produkt Aspirin Extra nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

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

Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwbólowych, szczególnie zawierających kilka substancji czynnych może prowadzić do ciężkiego zaburzenia czynności nerek i niewydolności nerek.

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z kwasem acetylosalicylowym

- **Metotreksat w dawkach 15 mg na tydzień lub większych.**
Nasilenie toksycznego wpływu metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z produktami przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza - patrz punkt 4.3).

Interakcje wymagające zachowania szczególnej ostrożności

- **Metotreksat w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień**
Nasilenie toksycznego wpływu metotreksatu na szpik (zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu podczas jednoczesnego stosowania z produktami przeciwzapalnymi - w tym z kwasem acetylosalicylowym - oraz wypieranie przez salicylany metotreksatu z połączeń z białkami osocza - patrz wyżej).
- **Leki przeciwzakrzepowe, leki trombolityczne lub inne leki hamujące agregację płytek krwi**
Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z lekami przeciwzakrzepowymi oraz trombolitycznymi może powodować nasilenie działania przeciwzakrzepowego: zwiększone ryzyko wydłużenia czasu krwawienia i krwotoków, wynikające z wypierania leków przeciwzakrzepowych z ich połączeń z białkami osocza oraz właściwości antyagregacyjnych kwasu acetylosalicylowego.
- **Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym salicylany**
Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych z kwasem acetylosalicylowym zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawień z przewodu pokarmowego oraz uszkodzenia nerek na skutek synergistycznego działania tych leków.
- **Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)**
Zwiększone ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego na skutek synergistycznego działania tych leków.
- **Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem, np. benzbromaron, probenecyd**
Kwas acetylosalicylowy stosowany jednocześnie z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego, powoduje osłabienie działania leków przeciwdnawczych (konkurencja w procesie wydalania kwasu moczowego przez kanaliki nerkowe).
- **Digoksyna**
Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z digoksyną powoduje zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu, wynikające ze zmniejszonego wydalania digoksyny przez nerki.
- **Leki przeciwcukrzycowe, np. insulina, pochodne sulfonilomocznika**

Ze względu na właściwości hipoglikemizujące oraz wypieranie pochodnych sulfonylomocznika z połączeń z białkami osocza, kwas acetylosalicylowy nasila działanie leków przeciwcukrzycowych.

- **Leki moczopędne stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym**
Osłabienie działania moczopędnego poprzez zatrzymanie sodu i wody w organizmie na skutek zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, spowodowanej zmniejszoną syntezą prostaglandyn w nerkach.
- **Glikokortykosteroidy podawane ogólnie, z wyjątkiem hydrokortyzonu stosowanego jako terapia zastępcza w chorobie Addisona**
Zmniejszenie stężenia salicylanów w osoczu w trakcie kortykoterapii i zwiększenie ryzyka przedawkowania salicylanów po zakończeniu przyjmowania kortykosteroidów (zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawień).
- **Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) stosowane jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym**
Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego poprzez zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, wynikające z hamowania produkcji prostaglandyn, działających rozszerzająco na naczynia krwionośne.
- **Kwas walproinowy**
Kwas acetylosalicylowy zwiększa toksyczność kwasu walproinowego, poprzez wypieranie go z połączeń z białkami osocza. Kwas walproinowy nasila działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego ze względu na synergistyczne działanie antyagregacyjne obu leków.
- **Alkohol**
Alkohol może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, tj. owrzodzenie błony śluzowej lub krwawienia.

Ze względu na zawartość kofeiny

- Kofeina hamuje uspokajające i nasenne działanie wielu leków, np. pochodnych kwasu barbiturowego lub leków przeciwhistaminowych.
- Kofeina nasila działanie leków wywołujących tachykardię, np. sympatykomimetyków, tyroksyny.
- W przypadku jednoczesnego stosowania substancji o szerokim zakresie działania. (np. benzodiazepiny) ich interakcje z kofeiną mogą być różne i trudne do przewidzenia.
- Udowodniono, że enzymy cytochromu P450 1A2 (CYP1A2) są głównym układem enzymatycznym biorącym udział w metabolizmie kofeiny. Dlatego też kofeina potencjalnie może wykazywać interakcje z lekami, które również są metabolizowane przez CYP1A2.
- Kofeina hamuje wydalanie teofiliny oraz zwiększa możliwość uzależnienia od substancji o działaniu zbliżonym do efedryny.
- Doustne środki antykoncepcyjne, cymetydyna i disulfiram hamują metabolizm kofeiny w wątrobie, natomiast pochodne kwasu barbiturowego i palenie tytoniu przyspieszają metabolizm kofeiny.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów gyrazy z grupy pochodnych kwasu chinolinokarboksylowego i kofeiny może opóźnić wydalanie kofeiny oraz jej metabolitu paraksantyny.

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 liczbie przypadków różnych wad rozwojowych, w tym wad sercowo-naczyniowych.

Stosowanie produktu leczniczego Aspirin Extra u kobiet od 20. tygodnia ciąży może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po przerwaniu leczenia. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po stosowaniu produktu leczniczego w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustępowała po przerwaniu leczenia.

Z tego powodu, 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 produktu leczniczego przez możliwie najkrótszy czas. Należy rozważyć obserwację przedporodową pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po kilkudniowej ekspozycji na produkt Aspirin Extra od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego stosowanie Aspirin Extra należy przerwać.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować narażenie płodu na:

- działanie toksyczne na układ krążenia i układ oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej).

W końcowym okresie ciąży wszystkie inhibitory prostaglandyn mogą spowodować narażenie matki i noworodka na:

- możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może ujawnić się nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek,
- zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzącej do opóźnienia porodu lub przedłużenia akcji porodowej.

W konsekwencji kwas acetylosalicylowy jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

W badaniach dotyczących kofeiny nie stwierdzono związku między występowaniem wrodzonych wad rozwojowych i spożyciem kofeiny przez matki.

Karmienie piersią

Kofeina i jej metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka kobiecego.

Kofeina przyjmowana przez matkę w trakcie karmienia piersią może wpływać na stan zdrowia oraz zachowanie dziecka.

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 z reguły nie jest konieczne. Jednakże w przypadku regularnego przyjmowania dużych dawek kwasu acetylosalicylowego, karmienie piersią powinno być wcześniej przerwane.

Płodność

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

Badania na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na rozrodczość po zastosowaniu wysokich dawek kofeiny (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aspirin Extra nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bóle żołądka i brzucha, zgaga, nudności, wymioty, niestrawność, zapalenie przewodu pokarmowego, potencjalnie zagrażające życiu krwawienia z przewodu pokarmowego: jawne (fusowate wymioty, smoliste stolce) lub utajone (do krwawień dochodzi tym częściej im większa jest dawka); choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, perforacja, enteropatia zwężeniowa jelit (szczególnie podczas długotrwałego stosowania).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W rzadkich przypadkach opisano przemijające zaburzenia czynności wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz).

Zaburzenia układu nerwowego:

Zawroty głowy i szumy uszne, będące zazwyczaj objawami przedawkowania. Bóle głowy, bezsenność, niepokój.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zwiększone ryzyko krwawień, krwotoki (krwotok zabiegowy, z nosa, z dziąseł, z układu moczowo-płciowego), krwiaki, wydłużenie czasu krwawienia, czasu protrombinowego, trombocytopenia. Skutkiem krwawień może być wystąpienie niedokrwistości z niedoboru żelaza albo ostrej niedokrwistości pokrwotocznej objawiające się astenią, bledością, hypoperfuzją, a także nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. Hemoliza i niedokrwistość hemolityczna u pacjentów cierpiących na poważną postać niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD).

Zaburzenia naczyniowe:

Wylew krwi do mózgu (szczególnie u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem i (lub) jednocześnie stosujących inne leki przeciwzakrzepowe) potencjalnie zagrażający życiu.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Zaburzenia czynności nerek i ostre uszkodzenie nerek.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje nadwrażliwości z objawami klinicznymi i nieprawidłowymi wynikami odpowiednich badań laboratoryjnych, takie jak: zaostrzenie choroby układu oddechowego, która nasila się po zażyciu kwasu acetylosalicylowego, łagodne do umiarkowanych reakcje obejmujące skórę, układ oddechowy, układ sercowo-naczyniowy z objawami takimi jak: wysypka, pokrzywka, obrzęk (w tym naczynioruchowy), zaburzenia oddychania i pracy serca, zapalenie błony śluzowej nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa i bardzo rzadko ciężkie reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu oddechowego:

Astma oskrzelowa.

Zaburzenia serca:

Kofeina stosowana w dużych dawkach może wpływać niekorzystnie na serce powodując: kołatanie serca, uderzenia gorąca do twarzy, arytmie, nadciśnienie tętnicze, tachykardię.

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

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zatrucie salicylanami (może wystąpić w przypadku przyjmowania dawki >100 mg/kg mc./dobę przez więcej niż 2 dni) może być spowodowane długotrwałym przyjmowaniem dawek terapeutycznych lub zatruciem ostrym (w wyniku przedawkowania) potencjalnie zagrażającym życiu, np. po przypadkowym przyjęciu leku przez dzieci lub przypadkowym zatruciu.

Przewlekłe zatrucie salicylanami

Objawy zatrucia w wyniku długotrwałego przyjmowania leku są niespecyficzne, przez co łatwe do zbagatelizowania. Lekkie zatrucie, lub salicylizm, występuje zwykle po wielokrotnym przyjęciu zbyt dużych dawek. Objawy zatrucia obejmują: zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), szumy uszne, głuchotę, nadmierne pocenie się, nudności i wymioty, ból głowy, splątanie i mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki przyjmowanego leku. Szumy uszne mogą wystąpić przy stężeniu leku we krwi od 150 do 300 mikrogramów/ml. Poważniejsze działania niepożądane występują przy stężeniu kwasu acetylosalicylowego we krwi powyżej 300 mikrogramów/ml.

Ostre zatrucie salicylanami

Ostre zatrucie charakteryzuje się poważnymi zaburzeniami równowagi kwasowej a objawy różnią się w zależności od wieku i ciężkości zatrucia. U dzieci objawia się najczęściej kwasicą metaboliczną. Stężenie kwasu acetylosalicylowego we krwi nie pozwala oszacować stopnia zatrucia. Wchłanianie kwasu acetylosalicylowego może być zmniejszone w wyniku opóźnionego opróżniania żołądka, tworzenia się złożeń w żołądku lub w wyniku przyjęcia leku w postaci tabletek powlekanych. Leczenie ostrego zatrucia jest uzależnione od przyjętej dawki, stadium i objawów klinicznych. Należy zastosować standardowe techniki postępowania w przypadku zatrucia. Podstawowe działania, które należy podjąć to zwiększenie wydalania substancji czynnej oraz przywrócenie równowagi elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej.

Ze względu na złożoną patofizjologię skutków zatrucia salicylanami, objawy oraz wyniki badań mogą obejmować:

Objawy	Wyniki badań	Postępowanie
Zatrucie lekkie do umiarkowanego		Płukanie żołądka, wielokrotne podanie węgla aktywowanego, forsowana diureza alkaliczna
Przyspieszony oddech, hiperwentylacja, alkaloza oddechowa	Alkalemia, alkaluria	Podawanie płynów i kontrola stężenia elektrolitów
Obfite pocenie się		
Nudności, wymioty		
Zatrucie umiarkowane do ciężkiego		Płukanie żołądka, wielokrotne podanie węgla aktywowanego, forsowana diureza alkaliczna, hemodializa w ciężkich przypadkach
Alkaloza oddechowa z wyrównawczą kwasicą metaboliczną	Kwasica, acyduria	Podawanie płynów i kontrola stężenia elektrolitów
Wysoka gorączka		Podawanie płynów i kontrola stężenia elektrolitów
Zaburzenia układu oddechowego: od hiperwentylacji, obrzęku płuc		

niesercowego pochodzenia do zatrzymania oddechu i asfiksji		
Zaburzenia serca i naczyń krwionośnych od arytmii, niskiego ciśnienia do zatrzymania pracy serca	Ciśnienie krwi, zmiany w zapisie EKG	
Utrata płynów i elektrolitów: od odwodnienia, oligurii aż do niewydolności nerek	Hipokaliemia, hipernatremia, hiponatremia, zaburzona praca nerek	Podawanie płynów i kontrola stężenia elektrolitów
Zaburzenia metabolizmu glukozy, ketoza	Hiperglikemia, hipoglikemia (szczególnie u dzieci) Zwiększone stężenie ketonów	
Szumy uszne, głuchota		
Zaburzenia układu pokarmowego: krwawienia z układu pokarmowego		
Zaburzenia krwi: od zahamowania agregacji płytek krwi do koagulopatii	np. wydłużenie czasu protrombinowego, hipoprotrombinemia	
Zaburzenia neurologiczne: toksyczna encefalopatia i hamowanie czynności OUN objawiające się letargiem, splątaniem aż do śpiączki i napadu drgawkowego		

Skutki przedawkowania kofeiny, w tym drgawki, należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kwas salicylowy i jego pochodne; kod ATC: N02B A01.

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy kwasowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych. Mechanizm jego działania polega na nieodwracalnym hamowaniu cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, a tym samym hamowaniu syntezy prostanoidów: prostaglandyny E₂ (PGE₂), prostaglandyny I₂ (PGI₂) oraz tromboksanu A₂.

Hamując syntezę tromboksanu A₂ w płytkach krwi, kwas acetylosalicylowy hamuje także agregację płytek krwi.

Kofeina

Kofeina należy do grupy ksantyn, które w dawkach terapeutycznych działają jako antagoniści receptorów adenylinowych. W wyniku tego zmniejsza się działanie inhibicyjne adenyliny na ośrodkowy układ nerwowy. Kofeina krótkoterminowo znosi objawy przemęczenia i podnosi psychologiczną zdolność do pracy. Bezpośrednie działanie kofeiny wynika ze zwiększonego napięcia oraz oporu naczyń mózgu, co w niektórych rodzajach bólu głowy może skutecznie zwalczać tę dolegliwość.

Nie ma dowodów, aby kofeina zwiększała potencjał uzależniającej substancji o działaniu przeciwbólowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas acetylosalicylowy

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, kwas acetylosalicylowy wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego. W trakcie wchłaniania oraz po wchłonięciu jest przekształcany do głównego metabolitu – kwasu salicylowego. Zazwyczaj, maksymalne stężenie kwasu acetylosalicylowego w osoczu osiągane jest po 18-30 minutach, a kwasu salicylowego po 0,72 - 2 godzinach, w zależności od postaci farmaceutycznej. Dodatek kofeiny nie powoduje zmienności bądź niewielką zmienność w parametrach PK kwasu acetylosalicylowego.

Dystrybucja

Zarówno kwas acetylosalicylowy jak i kwas salicylowy wiążą się silnie z białkami osocza i ulegają szybkiej dystrybucji w całym organizmie. Kwas salicylowy przenika przez łożysko i do mleka kobiet karmiących piersią.

Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy jest przekształcany do swojego głównego metabolitu – kwasu salicylowego. Hydroliza grupy acetylowej kwasu acetylosalicylowego rozpoczyna się jeszcze podczas przejścia przez śluzówkę jelita, lecz proces ten zachodzi przede wszystkim w wątrobie. Główne metabolity to kwas salicylowy sprzężony z glicyną (kwas salicylurowy), eter i ester glukuronidowy kwasu salicylowego (fenylosalicylan glukuronidu i acetylosalicylan glukuronidu) oraz kwas gentyzynowy w postaci wolnej i sprzężonej z glicyną.

Eliminacja

Kinetyka eliminacji kwasu salicylowego zależy w dużym stopniu od dawki, ponieważ metabolizm kwasu salicylowego jest ograniczony przez aktywność enzymów wątrobowych. Okres półtrwania wynosi od 2 do 3 godzin po zastosowaniu małych dawek (do 325 mg/dobę) do około 15 godzin po dużych dawkach terapeutycznych (powyżej 3 g/dobę) lub w przypadku zatrucia. Kwas salicylowy i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Kofeina

Wchłanianie

Kofeina jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym i ulega szerokiej dystrybucji w całym organizmie. Po podaniu dawki 5 mg/kg mc., osiąga maksymalne stężenie w osoczu ($C_{max} = 9 - 10 \mu\text{g/ml}$) po około 30-40 minutach.

Dystrybucja

Biodostępność kofeiny po podaniu doustnym jest prawie całkowita. Wiąże się z białkami osocza w 30 – 40%, a objętość dystrybucji wynosi 0,52-1,05 l/kg. Kofeina podlega dystrybucji do wszystkich kompartmentów, przenika szybko przez barierę krew - mózg oraz przez łożysko, a także przenika do mleka matki.

Metabolizm

Okres półtrwania kofeiny w osoczu wynosi od 4,1 do 5,7 godziny; jednakże zdarzają się także różnice u tego samego pacjenta oraz różnice pomiędzy różnymi pacjentami dochodzące do 9-10 godzin.

Eliminacja

Kofeina i jej metabolity wydalają się głównie przez nerki. W ciągu 48 godzin w moczu znajduje się do 86% podanej dawki. Najwyżej 1,8% podanej dawki kofeiny pozostaje postaci niezmienionej. Głównymi metabolitami są: kwas 1-metylomoczowy (12-38%), 1-metyloksantyna (8-19%) i 5-acetylamino-6-amino-3-metylouracyl (15%). Z żółcią wydalana jest tylko 2-5% podanej dawki. Główny metabolit to kwas 1,7-dimetylomoczowy, który stanowi 44% całkowitej ilości metabolitów wydalanych z kałem.

Na podstawie wcześniejszych obserwacji nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych obu substancji zawartych w produkcie Aspirin Extra.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa kwasu acetylosalicylowego jest dobrze udokumentowany w licznych badaniach nieklinicznych.

W badaniach na zwierzętach salicylany powodowały uszkodzenie nerek, lecz nie wywoływały innych zmian chorobowych.

Kwas acetylosalicylowy został zbadany pod kątem działania mutagennego i rakotwórczego. Nie znaleziono dowodów, świadczących o właściwościach mutagennych i rakotwórczych kwasu acetylosalicylowego.

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono, że salicylany wykazują działanie teratogenne u kilku gatunków zwierząt. Istnieją doniesienia dotyczące zaburzeń implantacji jaja płodowego, działania toksycznego na zarodek i płód oraz zaburzeń sprawności uczenia się u potomstwa narażonego na salicylany przed urodzeniem.

Profil bezpieczeństwa kofeiny jest dobrze udokumentowany w badaniach przedklinicznych. Ostra, doustna LD50 kofeiny wynosi ponad 200 mg/kg dla szczurów, 230 mg/kg dla chomików i świnek morskich, 245 mg/kg dla królików oraz 127 mg/kg dla myszy. Śmiertelność rosła wraz z wiekiem, a silniejsze działanie toksyczne obserwowano u samców szczurów niż u samic.

Kofeina wykazywała wpływ na reprodukcję w przypadku występowania toksyczności ogólnej u rozmnażających się szczurów i myszy. Zaobserwowano niewielki wpływ na ruchliwość plemników u samców szczurów oraz na masę ciała i przeżywalność szczurząt po zastosowaniu wysokich dawek (50 mg/kg/dobę). Jedynym efektem związanym z reprodukcją zaobserwowanym w badaniu na myszach Swiss CD była redukcja liczby żywego potomstwa na miot w pokoleniu F0 po zastosowaniu dawek doustnych 88 mg/kg/dobę. W drugim badaniu na myszach Swiss CD stwierdzono niewielkie zmniejszenie liczby potomstwa płci męskiej, przeżywalności potomstwa, a także zmianę masy ciała mysiąt po zastosowaniu kofeiny w dawkach doustnych od 49 do 93 mg/kg.

Profil teratogeny kofeiny został dokładnie zbadany. Działanie na płód ludzki jest dobrze opisane. W jednym z badań stwierdzono występowanie różnych działań teratogennych, resorpcji płodów oraz spadek masy płodów i łożysk wśród ciężarnych szczurów narażonych na działanie kofeiny. Jednak w późniejszych badaniach z udziałem ludzi nie stwierdzono związku między występowaniem wrodzonych wad rozwojowych i spożyciem kofeiny przez matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

celuloza, skrobia kukurydziana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 10 lub 20 w blisterach po 10 tabletek.

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

Bayer Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6867

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

29.10.1996, 08.11.2001 r., 03.11.2005 r., 04.12.2008, 05.09.2011

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

08/2023