

Склад

діюча речовина: acetylsalicylic acid;

1 таблетка містить ацетилсаліцилової кислоти 100 мг або 300 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кросповідон;

оболонка – поліметакрилат МАН, пропіленгліколь, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма

Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С06.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) пригнічує агрегацію тромбоцитів шляхом блокування синтезу тромбоксану A_2 . Механізм її дії полягає у необоротній інактивації ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1).

Зазначений інгібуючий ефект особливо виражений для тромбоцитів, оскільки вони не здатні до ресинтезу вказаного ферменту. Відзначають також, що ацетилсаліцилова кислота виявляє й інші інгібуючі ефекти на тромбоцити. Завдяки зазначеним ефектам її застосовують при багатьох

васкулярних захворюваннях.

Ацетилсаліцилова кислота належить до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) з аналгетичними, жарознижувальними і протизапальними властивостями. Перорально у більш високих дозах ацетилсаліцилову кислоту застосовують для полегшення болю та при легких фебрильних станах, таких як застуда та грип, для зниження температури і послаблення болю в суглобах і м'язах, при гострих та хронічних запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, остеоартрит та анкілозуючий спондиліт.

Фармакокінетика.

Після прийому всередину ацетилсаліцилова кислота швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Під час та після абсорбції вона перетворюється на основний активний метаболіт – кислоту саліцилову. Максимальна концентрація ацетилсаліцилової кислоти в плазмі крові досягається через 10–20 хв, саліцилової кислоти – через 20–120 хв. Завдяки кишковорозчинній оболонці таблеток вивільнення активної речовини відбувається не в шлунку, а в лужному середовищі кишечника. Тому абсорбція ацетилсаліцилової кислоти уповільнюється до 3–6 годин після застосування таблетки, вкритої кишковорозчинною оболонкою, порівняно зі звичайною таблеткою ацетилсаліцилової кислоти.

Ацетилсаліцилова і саліцилова кислоти повністю зв'язуються з білками плазми крові й швидко розподіляються в організмі. Саліцилова кислота проникає через плаценту, а також потрапляє у грудне молоко.

Саліцилова кислота зазнає метаболізму переважно в печінці. Метаболітами саліцилової кислоти є саліцилсечова кислота, саліцилфенол глюкуроноід, саліцилацил глюкуроноід, гентизинова кислота і гентизинсечова кислота.

Кінетика виведення саліцилової кислоти залежить від дози, оскільки метаболізм обмежений активністю ферментів печінки. Період напіввиведення залежить від дози і зростає з 2–3 годин при

застосуванні низьких доз до 15 годин при застосуванні високих доз. Саліцилова кислота та її метаболіти виводяться з організму переважно нирками.

Доклінічні дані

Доклінічний профіль безпеки ацетилсаліцилової кислоти добре задокументований.

У дослідженнях на тваринах саліцилати у високих дозах спричиняли ураження нирок без жодних інших органічних уражень.

Ацетилсаліцилова кислота широко вивчалася щодо мутагенності, проте не було виявлено відповідних доказів наявності мутагенного потенціалу. Те ж саме стосується досліджень канцерогенності. Також відомо, що саліцилати виявляють тератогенний вплив.

Були описані порушення імплантації, ембріотоксичний і фетотоксичний ефекти і порушення здатності до навчання у потомства після застосування препарату у пренатальний період.

Показання

Профілактика тромбозів (профілактика реоклюзії) після аортокоронарного шунтування, черезшкірної транслюмінарної катетерної ангіопластики та після артеріовенозного шунтування у пацієнтів, які знаходяться на діалізі.

Профілактика цереброваскулярного інсульту після появи передвісних проявів (транзиторна ішемічна атака).

Зниження ризику розвитку тромбозу коронарних судин після інфаркту міокарда (профілактика повторного інфаркту).

Профілактика інфаркту міокарда разом з іншими заходами терапії у пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних подій (відповідно до оцінки користі та ризику лікуючим лікарем).

Нестабільна стенокардія.

Профілактика артеріальних тромбозів після операцій на судинах.

Як частина стандартної терапії гострого інфаркту міокарда.

Профілактика судинної оклюзії при артеріальній оклюзійній хворобі.

Протипоказання

Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів та/або інших протизапальних засобів, а також до будь-якого компонента лікарського засобу.

Астма, спричинена застосуванням саліцилатів або речовин з подібною дією, особливо НПЗЗ, в анамнезі.

Гострі пептичні виразки.

Геморагічний діатез.

Ниркова недостатність тяжкого ступеня.

Печінкова недостатність тяжкого ступеня.

Застійна серцева недостатність тяжкого ступеня.

Комбінація з метотрексатом у дозуванні 15 мг/тиждень або більше (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Останній триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Протипоказано одночасне застосування.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату в дозах 15 мг/тиждень і більше підвищує гематологічну токсичність метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з білками плазми) (див. розділ «Протипоказання»).

Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю.

Метотрексат у дозах менше ніж 15 мг/тиждень: підвищується гематологічна токсичність метотрексату (внаслідок зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми).

Антидіабетичні засоби (наприклад інсулін, сульфонілсечовина): можливе зниження рівня цукру в крові.

АСК посилює дію антикоагулянтів / тромболітичних засобів, барбітуратів, літію, сульфонамідів та трийодтироніну.

Можуть розвинутися фармакодинамічні взаємодії між селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та ацетилсаліциловою кислотою: підвищення ризику розвитку кровотечі внаслідок синергічного впливу.

АСК підвищує концентрації в плазмі дигоксину внаслідок зниження ниркової екскреції.

АСК підвищує рівні фенітоїну і вальпроату у плазмі крові. При одночасному застосуванні з вальпроевою кислотою АСК витісняє її зі зв'язку з протеїнами плазми, знижуючи метаболізм останньої. Внаслідок цього плазмові рівні вальпроату підвищуються, що призводить до збільшення частоти розвитку побічних реакцій, що вказують на інтоксикацію, таких як тремор, ністагм, атаксія та зміни особистості.

АСК посилює дію та побічні ефекти усіх нестероїдних протиревматоїдних засобів.

Одночасне застосування з НПЗЗ, такими як ібупрофен або напроксен, може послаблювати необоротне інгібування тромбоцитів ацетилсаліциловою кислотою. Клінічна значущість такої взаємодії невідома. Лікування НПЗЗ, такими як ібупрофен або напроксен, пацієнтів з ризиком кардіоваскулярних захворювань може обмежувати кардіопротекторну дію ацетилсаліцилової кислоти (див. розділ «Особливості застосування»).

Антигіпертензивні засоби (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та β -блокатори): якщо пацієнт одночасно застосовує ацетилсаліцилову кислоту і зазначені лікарські засоби, рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск та коригувати дозу у разі необхідності.

Діуретичні засоби у комбінації з високими дозами АСК: зниження дії діуретичних засобів.

АСК знижує дію урикозуричних засобів (наприклад пробенециду, сульфінпіразону).

Системні глюкокортикостероїди: підвищення ризику шлунково-кишкових виразок та кровотеч.

Зниження рівня саліцилатів у крові під час терапії кортикостероїдами, ризик передозування саліцилатів після припинення терапії глюкокортикостероїдами.

Алкоголь: підвищення ризику шлунково-кишкових виразок та кровотеч, пролонгація часу кровотечі.

Подовження періоду напіввиведення з плазми крові пеніциліну.

При одночасному прийомі метамізол може зменшити вплив ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів. Тому цю комбінацію слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають ацетилсаліцилову кислоту у низьких кардіопротекторних дозах.

Особливості щодо застосування

Лікарський засіб застосовують з обережністю в таких ситуаціях:

- порушення функції нирок або порушення серцево-судинного кровообігу (наприклад патологія судин нирки, застійна серцева недостатність, гіповолемія, великі операції, сепсис або сильні кровотечі), — оскільки ацетилсаліцилова кислота може також збільшувати ризик порушення функції нирок та гострої ниркової недостатності;
- порушення функції печінки;
- одночасне застосування НПЗЗ, таких як ібупрофен або напроксен, — оскільки НПЗЗ можуть зменшити інгібіторний вплив ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів. У разі застосування ацетилсаліцилової кислоти перед початком прийому НПЗЗ як знеболювального засобу пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- наявність симптомів хронічної шлункової або дуоденальної диспепсії або її рецидив;
- наявність бронхіальної астми або загальної тенденції до гіперчутливості, — оскільки ацетилсаліцилова кислота може обумовлювати розвиток бронхоспазму або нападу бронхіальної астми, а також інших реакцій підвищеної чутливості. Фактори ризику включають астму в анамнезі, сінну лихоманку, поліпоз носа, хронічні респіраторні захворювання, алергічні реакції (такі як висип, свербіж або кропив'янка) на інші явища в анамнезі;
- поліпи носової порожнини;
- тяжка недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, — оскільки ацетилсаліцилова кислота може викликати гемоліз або гемолітичну анемію. Фактори, які можуть збільшити ризик гемолізу, включають високі дози препарату, гарячку або гострий інфекційний процес;
- одночасне застосування антикоагулянтів;
- через інгібіторний вплив ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів, який зберігається упродовж кількох днів після прийому, застосування препаратів, які містять ацетилсаліцилову

кислоту, може підвищити ймовірність чи посилити кровотечу при хірургічних операціях (включаючи незначні хірургічні втручання, наприклад видалення зуба);

- застосування ацетилсаліцилової кислоти дітям та підліткам з лихоманкою та/або вірусними захворюваннями можливе лише за призначенням лікаря як терапії другої лінії (через ризик розвитку синдрому Рея, загрозливої для життя енцефалопатії, головними симптомами якої є тяжке блювання, втрата свідомості, печінкова дисфункція).

При застосуванні в низьких дозах АСК знижує виведення сечової кислоти. У пацієнтів, які зазвичай мають знижений рівень виведення сечової кислоти, це може призвести до розвитку подагри.

При деяких вірусних захворюваннях, особливо при грипі А, грипі В і вітряній віспі, існує ризик розвитку синдрому Рея, який є дуже рідкісною, але небезпечною для життя хворобою, що потребує невідкладного медичного втручання. Ризик може бути підвищеним, якщо ацетилсаліцилова кислота застосовується як супутній лікарський засіб, проте причинно-наслідковий зв'язок у цьому випадку не доведений. Якщо вказані стани супроводжуються постійним блюванням, це може бути проявом синдрому Рея;

- виразки шлунково-кишкового тракту, включаючи хронічні та рекурентні виразкові хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі;
- гіперчутливість до аналгетичних, протизапальних, протиревматичних засобів, а також алергія на інші речовини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або ембріональний/внутрішньоутробний розвиток. Результати епідеміологічних досліджень вказують на ризик викидня та мальформацій серця і гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на початку вагітності. Ризик

підвищується із збільшенням дози та тривалості терапії.

Епідеміологічні дані не підтверджують зв'язку між застосуванням ацетилсаліцилової кислоти та підвищеним ризиком викидня. Наявні дані щодо викидня не є послідовними, проте підвищений ризик гастрошизису не може бути виключений при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти. Результати проспективного дослідження впливу препарату на ранніх термінах вагітності (1-4-й місяці) не вказують на будь-який зв'язок із підвищеним ризиком розвитку мальформацій.

Під час першого і другого триместрів вагітності препарати, що містять ацетилсаліцилову кислоту, не слід призначати без чіткої клінічної необхідності. Для жінок, які можуть бути вагітними, та вагітних у першому і другому триместрах доза препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

Дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів простагландинів призводить до підвищення пре- та постімплантаційних втрат та загибелі ембріона/плода. Крім того, підвищена частота тяжких вад розвитку, включаючи серцево-судинні вади, спостерігалася у тварин, які отримували інгібітори простагландинів під час органогенезу.

Згідно з попереднім досвідом, ризик є низьким при застосуванні лікарського засобу у терапевтичних дозах.

Всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати:

- на плід:
 - серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);
 - порушення функції нирок з можливим подальшим розвитком ниркової недостатності з олігогідрамніоном;

- на жінку і плід:

- подовження часу кровотечі, антиагрегаційний вплив, що може виникнути навіть при застосуванні дуже низьких доз;
- гальмування скорочень матки та кровотечі у вагітної і подовження тривалості пологів.

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

Годування груддю. Саліцилати потрапляють у грудне молоко.

Концентрації у грудному молоці є еквівалентними або навіть вищими, ніж концентрації у плазмі крові матері.

Під час вимушеного застосування за показанням під час лактації слід припинити годування груддю у разі регулярного застосування високих доз (> 300 мг/день).

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

Відсутня інформація щодо випадків впливу лікарського засобу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Якщо лікарем не призначено інакше, то рекомендується нижчезазначене дозування.

Серцево-судинні показання без аортокоронарного шунтування та черезшкірної транслюмінарної катетерної ангіопластики: 1 × 100 мг/добу.

Профілактика тромбозу після аортокоронарного шунтування та черезшкірної транслюмінарної катетерної ангіопластики: 100–300

мг/добу.

Профілактика цереброваскулярного інсульту після появи проявів-передвісників (TIA):

3 × 100 мг/добу або 1 × 300 мг/добу.

Рекомендується приймати таблетку з невеликою кількістю рідини щонайменше за 30 хвилин до вживання їжі. Запити ½–1 склянкою води. Для того, щоб уникнути вивільнення діючої речовини до досягнення лужного середовища кишечника, таблетки не слід дрібнити, розламувати або розжовувати.

Гострий інфаркт міокарда: у разі гострого інфаркту міокарда застосовувати 200–300 мг ацетилсаліцилової кислоти у внутрішньовенній або пероральній формі зі швидким вивільненням ацетилсаліцилової кислоти (не кишковорозчинну форму). Таблетки кишковорозчинної форми ацетилсаліцилової кислоти слід подрібнити або розжувати перед застосуванням для досягнення більш швидкої абсорбції. Після цього слід застосовувати щодня 100 мг ацетилсаліцилової кислоти.

Діти.

Лікарський засіб не застосовують дітям та підліткам (віком до 18 років) через відсутність даних щодо ефективності та безпеки застосування зазначеній категорії пацієнтів.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти дітям віком до 16 років може спричинити тяжкі побічні ефекти (у тому числі синдром Рея, однією з ознак якого є постійне блювання). Прохання ознайомитися з інформацією, викладеною у розділі «Особливості застосування».

Передозування

Тяжка інтоксикація може мати загрозливий для життя характер. Новонароджені більш чутливі, ніж дорослі. Симптоми тяжкого отруєння можуть розвиватися гостро або повільно, наприклад протягом 12–24 годин після застосування. Після перорального застосування дози АСК до 150 мг/кг маси тіла можливий розвиток інтоксикації середнього ступеня, а при застосуванні дози > 300 мг/кг маси тіла – тяжкого ступеня.

Абсорбція ацетилсаліцилової кислоти може уповільнюватися у зв'язку із затримкою шлункового вивільнення, формуванням конкрементів у шлунку або в разі прийому препарату у формі таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою.

Тяжкість стану не може бути оцінена лише на підставі концентрації саліцилатів у плазмі. Необхідний ретельний контроль стану пацієнта за допомогою газового аналізу артеріальної крові (ГААК), оскільки терапія базується не на рівнях саліцилатів у крові, а на клінічних симптомах та ГААК.

Застереження.

Місцеві ознаки подразнення, що зазвичай домінують при передозуванні АСК, такі як нудота, блювання та біль у шлунку, можуть бути відсутніми, оскільки ця лікарська форма АСК має кишковорозчинну оболонку і резорбція відбувається тільки у тонкому кишечнику.

Симптоми.

Головний біль, нудота, гіпоглікемія або гіперглікемія, шкірний висип, запаморочення, тиніт, порушення зору та слуху, тремор, сплутаність свідомості, гіпертермія, посилене потовиділення, гіпервентиляція, респіраторний алкалоз із метаболічною компенсацією, що призводить до метаболічного ацидозу, електролітний дисбаланс, зневоднення, судоми, кома, синдром дихальної недостатності, серцева аритмія.

Симптоми хронічного отруєння саліцилатами є неспецифічними (наприклад тиніт, головний біль, дратівливість, посилене потовиділення,

гіпервентиляція), і тому можуть залишитися без уваги.

Терапія.

Через загрозливі для життя стани внаслідок тяжкої інтоксикації слід негайно вжити усіх необхідних запобіжних заходів: негайна госпіталізація, профілактика або зниження ресорбції шляхом вживання відповідних доз активованого вугілля протягом перших 4 годин (10-кратна кількість активованого вугілля відносно маси АСК); у разі тяжкої інтоксикації – промивання шлунка або гастроскопічне видалення таблеток.

Відповідний контроль та корекція електролітів. Застосування глюкози, бікарбонату натрію на ранніх стадіях для корекції ацидозу і для прискорення виведення (pH сечі > 8), покращення діурезу, охолодження на фоні гіпертермії, бензодіазепін при судом.

Можливий гемодіаліз у разі тяжкої інтоксикації.

Описано випадки декомпенсації, що призводили до летального наслідку після інтубації. Тому, якщо можливо, інтубацію слід проводити після початку алкалінізації, мінімізувати час апное та спостерігати за підтримкою гіпервентиляції.

Детальну інформацію можна отримати у токсикологічному центрі.

Побічні ефекти

Побічні реакції наведено нижче за частотою: дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 - < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000 - < 1/100$; рідко: $\geq 1/10000 - < 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10000$. У межах кожної групи побічні реакції представлено у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Також надходили спонтанні повідомлення про інші побічні реакції при застосування всіх лікарських форм ацетилсаліцилової кислоти, у тому числі під час пероральної короткострокової та довгострокової терапії,

тому визначення частоти неможливе.

У пацієнтів з тяжкими формами недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази спостерігалися гемоліз та гемолітична анемія.

Через антиагрегаційний вплив АСК може підвищити ризик кровотечі. Спостерігалися кровотечі, такі як періопераційні кровотечі, гематоми, носові кровотечі, урогенітальні кровотечі, кровотечі з ясен.

Рідко або дуже рідко спостерігалися серйозні кровотечі, такі як шлунково-кишкові кровотечі, геморагічний інсульт, особливо у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або у разі одночасного застосування антикоагулянтів, що в окремих випадках може загрожувати життю.

З боку крові та лімфатичної системи:

подовження часу кровотечі;

рідко: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, лейкопенія, апластична анемія, залізодефіцитна анемія.

З боку імунної системи:

нечасто: астма;

рідко: реакції гіперчутливості, такі як еритематозні/екзематозні шкірні реакції, кропив'янка, риніт, закладеність носа, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, зниження артеріального тиску до стану шоку;

дуже рідко: шкірні реакції тяжкого ступеня, включаючи ексудативну мультиформну еритему, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку метаболізму та харчування:

дуже рідко: гіпоглікемія, порушення кислотно-лужної рівноваги.

З боку нервової системи:

рідко: головний біль, запаморочення, тиніт, порушення зору, порушення слуху, сплутаність свідомості.

З боку шлунково-кишкового тракту:

дуже часто: мікрокровотечі (70 %);

часто: шлункові симптоми;

нечасто: диспепсія, нудота, блювання, діарея;

рідко: шлунково-кишкові кровотечі, шлунково-кишкові виразки, що у дуже рідких випадках можуть призвести до перфорації.

Гепатобіліарні розлади:

рідко: печінкова дисфункція;

дуже рідко: підвищення рівня трансаміназ.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

рідко: порушення функції нирок;

повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності.

Інші:

дуже рідко: синдром Рея (див. розділ «Особливості застосування»).

Геморагії можуть призвести до гострої і хронічної постгеморагічної анемії / залізодефіцитної анемії (внаслідок так званої прихованої мікрокровотечі) з відповідними лабораторними проявами і клінічними симптомами, такими як астенія, блідість шкірного покриву, гіпоперфузія.

Шлунково-кишкові розлади, такі як загальні прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль; в

окремих випадках – запалення шлунково-кишкового тракту, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, які можуть у поодиноких випадках спричинити шлунково-кишкові геморагії і перфорації з відповідними лабораторними показниками та клінічними проявами.

Реакції підвищеної чутливості з відповідними лабораторними та клінічними проявами включають астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також реакції з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, у т. ч. такі симптоми, як висипання, набряк, свербіж, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, зокрема анафілактичний шок.

Термін придатності

2 роки від дати виробництва продукції in bulk.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

Таблетки по 100 мг: № 10×2, № 10×3 у блістерах в пачці.

Таблетки по 300 мг: № 10×2 у блістерах в пачці.

Категорія відпуску

Без рецепта.

Виробник

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична фірма
«Вертекс».

Адреса

Україна, 61085, Харківська обл., місто Харків, вулиця Астрономічна,
будинок 33, літ. «В-1».