

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anopyrin, 75 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 75 mg kwasu acetylosalicylowego.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza jednowodna 45 mg na tabletkę

Żółcień pomarańczowa (E110) 0,0006 mg na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 7,2 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Prewencja wtórna zawału mięśnia sercowego, przemijających ataków niedokrwiennych (ang. TIA - *Transient Ischaemic Attacks*) i udaru niedokrwiennego mózgu.
- Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym 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. CABG - *Coronary Artery Bypass Grafting*).
- Stan po angioplastyce wieńcowej, z wyjątkiem ostrej fazy.

Produkt leczniczy Anopyrin nie jest zalecany w stanach nagłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Dorośli

*Prewencja wtórna u osób po przebytych zawale mięśnia sercowego*

Zalecana dawka wynosi od 75 do 150 mg raz na dobę.

*Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową*

Zalecana dawka wynosi od 75 do 150 mg raz na dobę.

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

Zalecana dawka wynosi od 75 do 150 mg raz na dobę.

*Zapobieganie zatkaniu przeszczepu naczyniowego po zabiegu wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (CABG)*

Zalecana dawka wynosi od 75 do 150 mg raz na dobę.

*Stan po angioplastyce wieńcowej, z wyjątkiem ostrej fazy*

Zalecana dawka wynosi od 75 do 150 mg raz na dobę.

*Profilaktyka wtórna przemijających napadów niedokrwiennych mózgu (TIA) i udaru niedokrwiennego*  
Zalecana dawka wynosi od 75 do 300 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy Anopyrin nie powinien być stosowany w większych dawkach, chyba że zaleci to lekarz. Dawka nie powinna przekraczać 300 mg na dobę.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Zasadniczo kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są bardziej podatni na występowanie działań niepożądanych. Jeśli pacjent nie ma ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby, zalecana jest dawka stosowana zwykle u osób dorosłych (patrz punkty 4.3 i 4.4). Przebieg leczenia należy oceniać systematycznie.

#### 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 (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu (1/2 szklanki wody). Otoczka tabletki dojelitowej chroni błonę śluzową jelit przed podrażnieniem, dlatego tabletek nie należy kruszyć, łamać ani żuć.

#### Czas trwania leczenia

Długotrwałe leczenie z zastosowaniem możliwie jak najmniejszej dawki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na związki kwasu salicylowego lub leki z grupy NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) i na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występujący w wywiadzie napad astmy wywołany podaniem salicylanów lub substancji o podobnym działaniu, zwłaszcza NLPZ.
- Ostre wrzody przewodu pokarmowego.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie (niewydolność żołądka lub jelit) spowodowane wcześniejszą terapią NLPZ.
- 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; zaburzenia krzepnięcia, takie jak hemofilia lub małopłytkowość.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Stosowanie dawek > 100 mg na dobę w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).
- Stosowanie metotreksatu w dawkach > 15 mg na tydzień (patrz punkt 4.5).

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

Kwas acetylosalicylowy nie jest zalecany do stosowania jako lek przeciwzapalny, przeciwbólowy lub przeciwgorączkowy.

Działanie kwasu acetylosalicylowego hamujące agregację płytek utrzymuje się przez 4 do 8 dni po podaniu produktu leczniczego, dlatego istnieje zwiększone ryzyko krwotoku i wydłużonego czasu krwawienia, zwłaszcza podczas lub po zabiegu chirurgicznym (nawet niewielkim, np. ekstrakcji zęba). Należy zachować ostrożność przed zabiegiem, włączając ekstrakcję zęba. Może być konieczne czasowe przerwanie leczenia.

Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego podczas krwawienia miesiączkowego, gdyż może ono nasilić krwawienie.

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie lub z epizodami krwawienia albo otrzymujących leki przeciwzakrzepowe.

Pacjenci powinni zgłaszać lekarzowi każde nietypowe krwawienie. Jeśli u pacjenta wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, leczenie należy przerwać.

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (przeciwwskazane w przypadku ciężkiego przebiegu, patrz punkt 4.3), lub u pacjentów odwodnionych, gdyż stosowanie leków z grupy NLPZ może spowodować pogorszenie czynności nerek. U pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby należy regularnie badać czynność wątroby.

Kwas acetylosalicylowy może prowokować skurcz oskrzeli lub napady astmy oskrzelowej lub inne reakcje nadwrażliwości. Czynnikiem ryzyka są istniejąca astma, katar sienny, polipy błony śluzowej nosa lub przewlekłe choroby układu oddechowego. Dotyczy to również pacjentów, u których występują reakcje alergiczne na inne substancje (tj. reakcje skórne, świąd lub pokrzywka). Kwasu acetylosalicylowego nie należy stosować u pacjentów z astmą w wywiadzie, która była wywołana przez salicylany lub NLPZ (patrz punkt 4.3).

Podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.8). Stosowanie produktu leczniczego Anopyrin należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na działania niepożądane spowodowane przez NLPZ i kwas acetylosalicylowy, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforację, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2). Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, stan pacjentów należy poddawać regularnej ocenie.

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia nie zaleca się jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego z innymi produktami leczniczymi, które wpływają na hemostazę (tzn. z lekami przeciwzakrzepowymi, trombolitycznymi, przeciwplatekcyjnymi, przeciwzapalnymi i selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny), chyba że jest to bezwzględnie wskazane (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć leczenia skojarzonego, zaleca się ściśle obserwowanie objawów krwawienia oraz kontrolowanie czasu krwawienia.

Zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększyć ryzyko owrzodzenia, takie jak doustne kortykosteroidy, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i deferazyroks (patrz punkt 4.5).

Alkohol zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5).

Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. Z tego względu u pacjentów ze skłonnością do zmniejszonego wydalania kwasu moczowego może wystąpić napad dny moczanej (patrz punkt 4.5 oraz 4.8).

Kwas acetylosalicylowy przyjmowany w zbyt dużych dawkach może nasilić hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika i insuliny (patrz punkt 4.5).

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

#### Dzieci i młodzież

Ten produkt leczniczy zalecany jest do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 16 lat. Nie zaleca się jego stosowania u młodzieży i dzieci w wieku poniżej 16 lat, chyba że przewidywane korzyści ze stosowania przeważają nad ryzykiem. U niektórych dzieci kwas acetylosalicylowy może przyczynić się do wystąpienia zespołu Reye'a. Zespół Reye'a to bardzo rzadka choroba, która wpływa na mózg i wątrobę, i może prowadzić do zgonu. Z tego względu produktu

lecniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat z czynną lub ustępującą ospą wietrzną albo chorobą przypominającą gripę. Jeśli podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjenta wystąpią zmiany zachowania z nudnościami i wymiotami, należy skonsultować się z lekarzem, gdyż mogą to być wczesne objawy zespołu Reye'a, wymagające natychmiastowego leczenia.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera żółcień pomarańczową laku glinowego (E110). Produkt może powodować reakcje alergiczne.

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

#### Połączenia przeciwwskazane

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

Stosowanie skojarzonych leków, metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego, powoduje nasilenie toksyczności hematologicznej metotreksatu na skutek zmniejszenia jego klirensu nerkowego przez kwas acetylosalicylowy. Dlatego jednoczesne stosowanie metotreksatu (w dawkach >15 mg na tydzień) i kwasu acetylosalicylowego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Połączenia niezalecane

*Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego (urykozuryczne), np. probenecyd, sulfinpirazon*

Salicylany odwracają działanie leków urykozurycznych przez hamowanie resorpcji kanalikowej. Należy unikać takiego połączenia.

#### Połączenia wymagające ostrożności lub które można rozważyć

*Leki przeciwzakrzepowe i trombolityczne*

Kwas acetylosalicylowy może nasilać działanie środków trombolitycznych. Zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane hamowaniem czynności płytek krwi, uszkodzenie błony śluzowej dwunastnicy i wypieranie doustnych leków przeciwzakrzepowych z ich połączeń z białkami osocza. Pacjenci leczeni jednocześnie kwasem acetylosalicylowym i innymi lekami przeciwzakrzepowymi powinni być uważnie monitorowani pod kątem oznak krwawienia i czasu krwawienia (patrz punkt 4.4). Nie należy zwłaszcza rozpoczynać podawania kwasu acetylosalicylowego w ciągu pierwszych 24 godzin od zastosowania alteplazy u pacjentów z ostrym udarem.

*Leki przeciwpłytkowe (np. kłopidogrel, tyklopidyna, cylostazol i dipirydamol) i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, takie jak sertralina lub paroksetyna)*

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

*Leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonylomocznika i insulina*

Salicylany mogą nasilić hipoglikemizujące działanie leków przeciwcukrzycowych. Z tego względu u pacjentów otrzymujących duże dawki salicylanów wskazane może być ponowne dostosowanie (zmniejszenie) dawki leków przeciwcukrzycowych. Zaleca się zwiększoną kontrolę stężenia glukozy we krwi.

*Digoksyna i lit*

Kwas acetylosalicylowy zaburza wydalanie digoksyny i litu, co powoduje zwiększenie ich stężeń w osoczu. Na początku i po zakończeniu leczenia kwasem acetylosalicylowym zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny i litu w osoczu. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

*Leki moczopędne i przeciwnadciśnieniowe*

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Należy uważnie monitorować ciśnienie tętnicze.

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II i antagonistami kanału wapniowego, może zwiększać ryzyko ostrej niewydolności nerek, szczególnie podczas stosowania dużych dawek kwasu acetylosalicylowego. W przypadku

stosowania takiej terapii skojarzonej, należy stosować małą dawkę kwasu acetylosalicylowego ( $\leq 100$  mg na dobę).

Leki moczopędne: Ryzyko ostrej niewydolności nerek na skutek zmniejszonej filtracji kłębuszkowej poprzez zmniejszenie syntezy prostaglandyn w nerkach. Zalecane jest nawodnienie pacjenta i monitorowanie czynności nerek na początku leczenia.

Pacjentów jednocześnie leczonych werapamillem i kwasem acetylosalicylowym należy uważnie obserwować pod kątem objawów krwawienia i czasu krwawienia.

#### *Inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid)*

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

#### *Kortykosteroidy działające ogólnie*

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i kortykosteroidów zwiększa ryzyko owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

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

Stosowanie leków skojarzonych, metotreksatu z kwasem acetylosalicylowym, może zwiększać toksyczność hematologiczną metotreksatu na skutek zmniejszenia jego klirensu nerkowego przez kwas acetylosalicylowy. W pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego należy co tydzień kontrolować morfologię krwi. Dokładniejsze monitorowanie należy prowadzić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nawet lekkimi, a także u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Inne NLPZ*

Zwiększone ryzyko owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego w wyniku działania synergicznego.

#### *Ibuprofen*

Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen działania jednocześnie podawanych małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. 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 (patrz punkt 5.1).

#### *Metamizol*

Metamizol może zmniejszyć wpływ jednocześnie stosowanego kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. Takie leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących małe dawki kwasu acetylosalicylowego w kardioprotekcji.

#### *Cyklosporyna, takrolimus*

Jednoczesne stosowanie NLPZ i cyklosporyny lub takrolimusu może zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny i takrolimusu. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków z kwasem acetylosalicylowym należy kontrolować czynność nerek.

#### *Walproinian*

Stwierdzono, że kwas acetylosalicylowy zmniejsza wiązanie walproinianu z albuminą surowicy, zwiększając w ten sposób jego stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym. Podczas jednoczesnego stosowania należy uważnie kontrolować stężenie walproinianu.

#### *Fenytoina*

Salicylany zmniejszają wiązanie fenytoiny z albuminami osocza. Może to prowadzić do zmniejszenia stężenia całkowitego fenytoiny w osoczu, ale zwiększenia wolnej frakcji fenytoiny. Nie wydaje się, aby znacząco zmieniało się stężenie frakcji niezwiązanej i działanie terapeutyczne.

#### *Alkohol*

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

## 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, które wymaga specjalistycznego monitorowania, wydają się bezpieczne.

#### *Dawki od 100 do 500 mg na dobę*

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania dawek dobowych od ponad 100 mg do 500 mg jest niewystarczające. Dlatego poniższe zalecenia dla dawek 500 mg na dobę i większych, odnoszą się także do dawki z tego zakresu.

#### *Dawki 500 mg na dobę i większe*

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży może zwiększać ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca i wrodzonego defektu ściany brzusznej. Bezwzględne ryzyko dla wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego zwiększało się od wartości poniżej 1% do około 1,5%. Uznaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i długością leczenia. Wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyny zwierzętom powodowało zwiększoną ilość strat przed- i poimplantacyjnych oraz zwiększoną śmiertelność zarodków i płodów. Ponadto u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, zgłaszano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego. Kwasu acetylosalicylowego nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli kwas acetylosalicylowy jest stosowany u kobiety usiłującej zajść w ciążę albo w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie mała, a czas leczenia tak krótki, jak to możliwe.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn podawane w trzecim trymestrze ciąży mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym).
- zaburzenia czynności nerek, które mogą postępować do niewydolności nerek z małowodziem.

Stosowane pod koniec ciąży mogą spowodować u matki i noworodka:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek.
- hamowanie skurczów macicy, prowadzące do opóźnionego lub przedłużonego porodu.

Z tego względu stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach większych niż 100 mg na dobę w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

### Karmienie piersią

Małe ilości salicylanów i ich metabolitów przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ dotychczas nie zgłaszano niepożądanego wpływu na niemowlęta, krótkotrwałe stosowanie zaleconych dawek nie wymaga przerwania karmienia piersią. W przypadku długotrwałego stosowania i (lub) podawania większych dawek, karmienie piersią należy przerwać.

### Płodność

Istnieją pewne dowody, że leki hamujące syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyn mogą wpływać na płodność kobiet poprzez wpływ na owulację. Efekt ten jest odwracalny po przerwaniu leczenia.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu kwasu acetylosalicylowego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Na podstawie właściwości farmakodynamicznych i działań niepożądanych kwasu acetylosalicylowego nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi kwasu acetylosalicylowego są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty. Ponadto obserwowano krwawienie i owrzodzenie przewodu pokarmowego.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W obrębie każdej klasy częstości określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Często                                    | Niezbyt często                          | Rzadko                                                                                                  | Częstość nieznana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Zwiększona skłonność do krwawień          |                                         | Małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość plastyczna                                               | Krwawienie z wydłużeniem czasu krwawienia, tj. krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł. Objawy mogą utrzymywać się przez 4-8 dni po odstawieniu kwasu acetylosalicylowego. Skutkiem może być zwiększone ryzyko krwawienia podczas zabiegu chirurgicznego. Istniejące (krwawe wymioty, smoliste stolce) lub utajone krwawienie z przewodu pokarmowego, które może prowadzić do niedokrwistości z niedoboru żelaza (częstsze po zastosowaniu większych dawek). |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |                                           |                                         | Reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczyń ruchowy, obrzęk alergiczny, reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            |                                           |                                         |                                                                                                         | Hiperurykemia, hipoglikemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    |                                           |                                         | Krwawienie śródczaszkowe                                                                                | Ból głowy, zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     |                                           |                                         |                                                                                                         | Oslabienie słuchu, szumy uszne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zaburzenia naczyniowe                                          |                                           |                                         | Krwotoczne zapalenie naczyń krwionośnych                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                           | Zapalenie błony śluzowej nosa, duszność | Skurcz oskrzeli, napady astmy                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Niestrawność, nudności, wymioty, biegunka |                                         | Ciężki krwotok z przewodu pokarmowego                                                                   | Owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy i perforacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                                           |                                         | Zespół Reye'a                                                                                           | Niewydolność wątroby,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                        |  |           |                                                                                           |                                                      |
|----------------------------------------|--|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                        |  |           |                                                                                           | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych           |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej   |  | Pokrzywka | Zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, plamica, rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy |                                                      |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych      |  |           |                                                                                           | Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi |  |           | Obfite, przedłużające się miesiączki                                                      |                                                      |

#### 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**

Mimo znacznych różnic międzyosobniczych można uznać, że dawka toksyczna dla dorosłych wynosi około 200 mg/kg mc., a dla dzieci 100 mg/kg mc. Śmiertelną dawką kwasu acetylosalicylowego jest 25-30 gramów. Stężenie salicylanów w osoczu powyżej 300 mg/L wskazuje na zatrucie. Stężenie w osoczu powyżej 500 mg/L u osób dorosłych i 300 mg/L u dzieci powoduje zazwyczaj ciężkie zatrucie. Przedawkowanie może być szkodliwe dla osób w podeszłym wieku i szczególnie dla małych dzieci (przedawkowanie produktu leczniczego stosowanego w dawkach leczniczych lub częste przypadkowe zatrucia mogą być śmiertelne).

#### Objawy umiarkowanego zatrucia

Szumy uszne, zaburzenia słuchu, ból głowy, zawroty głowy, splątanie i objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty i ból brzucha).

#### Objawy ciężkiego zatrucia

Objawy są związane z poważnymi zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej. Najpierw występuje hiperwentylacja, która powoduje zasadowicę oddechową. Kwasica oddechowa wywołana jest zahamowaniem ośrodka oddechowego. Ponadto kwasica metaboliczna spowodowana jest obecnością salicylanów.

Ponieważ u młodszych dzieci objawy nie są często widoczne aż do późnej fazy zatrucia, zwykle stwierdza się u nich kwasicę.

Ponadto mogą wystąpić następujące objawy: uczucie niepokoju, drgawki, omamy; obrzęk płuc; hipertermia i nadmierne pocenie się, prowadzące do odwodnienia i hipoglikemia.

Zahamowanie czynności układu nerwowego może prowadzić do śpiączki, zapaści sercowo-naczyniowej lub zatrzymania oddechu.

#### Leczenie przedawkowania

Jeśli przyjęta została dawka toksyczna, konieczna jest hospitalizacja.

Wszystkim pacjentom, którzy zgłoszą się w ciągu 2 godzin od spożycia produktu leczniczego, należy podać co najmniej jedną dawkę początkową (50 g dla osoby dorosłej, 1 g/kg masy ciała dla dziecka do 12. roku życia).

Zazwyczaj płukanie całego jelita nie jest rutynowo stosowane w przypadku przyjęcia toksycznej dawki salicylanów, jednak można to rozważyć w przypadku przyjęcia ich znacznej ilości.

Alkalizacja moczu z zastosowaniem wodorowęglanu sodu zwiększa proces usuwania. Należy monitorować pH moczu. Kwasieć metaboliczną należy skorygować za pomocą dożylnego podania wodorowęglanu sodu (po uprzednim zbadaniu stężenia potasu w surowicy).

W przypadku ciężkiego zatrucia należy zastosować hemodializę. Inne objawy zatrucia należy leczyć objawowo.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny;

Kod ATC: B01AC06.

#### Mechanizm działania

Kwas acetylosalicylowy hamuje aktywację płytek: hamuje płytkową cyklooksigenazę poprzez acetylację, co powoduje zatrzymanie syntezy tromboksanu A<sub>2</sub>, fizjologicznego czynnika aktywującego płytki krwi i odgrywającego rolę w powikłaniach miażdżycowych.

Hamowanie syntezy TXA<sub>2</sub> jest nieodwracalne, ponieważ płytki krwi, które są komórkami beźjadrzastymi, nie są zdolne (z powodu braku zdolności do syntezy białka) do zsyntetyzowania nowej cyklooksigenazy w miejsce tej, która została zacetylowana przez kwas acetylosalicylowy.

#### Działanie farmakodynamiczne

Dawki wielokrotne od 20 do 325 mg powodują zahamowanie aktywności enzymatycznej w 30 – 95 %. Ze względu na nieodwracalny charakter wiązania, działanie to utrzymuje się przez czas życia płytek krwi (7 - 10 dni). Działanie hamujące nie wyczerpuje się podczas długotrwałego leczenia, a aktywność enzymatyczna płytek krwi powraca stopniowo wraz z odnowieniem płytek w ciągu 24 - 48 godzin po przerwaniu leczenia.

Kwas acetylosalicylowy wydłuża czas krwawienia średnio o około 50 do 100 %, ale obserwuje się indywidualną zmienność.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ jednocześnie stosowanego kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach na agregację płytek krwi. W jednym z badań podanie ibuprofenu w pojedynczej dawce 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) spowodowało osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Jednak ze względu na ograniczenia tych danych oraz wątpliwości związane z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* na warunki kliniczne, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji z doraźnie stosowanym ibuprofenem są mało prawdopodobne.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Kwas acetylosalicylowy podany doustnie 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 na czczo tabletek dojelitowych Anopyrin, maksymalne stężenie kwasu acetylosalicylowego i kwasu salicylowego w osoczu jest osiągane odpowiednio po około 3,5 i 4,5 godzinach. Jeśli tabletki przyjmowane są z pokarmem, maksymalne stężenia w osoczu są osiągane około 3 godziny później niż po przyjęciu na czczo.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

Kinetyka eliminacji kwasu salicylowego jest zależna od dawki, gdyż metabolizm jest ograniczony zdolnością katalityczną enzymów wątrobowych. Dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji różni się i wynosi 2 do 3 godzin po podaniu małych dawek, 12 godzin po podaniu zwykłych dawek przeciwbólowych oraz 15 do 30 godzin po podaniu dużych dawek leczniczych lub zatruciu.

### Eliminacja

Kwas salicylowy i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczny profil bezpieczeństwa kwasu acetylosalicylowego jest dobrze udokumentowany. W doświadczeniach na zwierzętach nie wykazano innych szkodliwych działań salicylanów na narządy niż uszkodzenie nerek. W badaniach na szczurach obserwowano fetotoksyczne i teratogenne działanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach toksycznych dla matek. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane, gdyż dawki stosowane w badaniach nieklinicznych są znacznie większe (co najmniej 7-krotnie) niż maksymalne zalecane dawki w wybranych wskazaniach sercowo-naczyniowych. Przeprowadzono rozległe badania mutagennego i rakotwórczego działania kwasu acetylosalicylowego. Wyniki badań na myszach i szczurach nie wskazują na działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Skrobia ziemniaczana  
Talk  
Triacetyna  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Alkohol poliwinylowy (E1203)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350 (E1521)  
Karminy (E120)  
Żółcień pomarańczowa, lak aluminiowy (E110)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

##### Wielkości opakowań

60 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Zentiva, k.s.,  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy,  
102 37 Praga 10, Republika Czeska

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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