

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА-ДАРНИЦЯ
(ACETYLSALICYLIC ACID-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: acetylsalicylic acid;

1 таблетка містить ацетилсаліцилової кислоти 500 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, крохмаль картопляний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору плоскоциліндричної форми, з фаскою та рискою.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики та антипіретики.

Ацетилсаліцилова кислота. Код АТХ N02B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ацетилсаліцилова кислота – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), похідне саліцилату. Головним механізмом дії ацетилсаліцилової кислоти є інактивація ферменту ЦОГ (циклооксигенази), внаслідок чого зменшується продукція медіаторів запалення: простагландинів, простагландинів і тромбоксану. Зниження синтезу простагландинів призводить до зменшення їх впливу на центри терморегуляції, що призводить до зниження температури, підвищеної внаслідок запалення. Зменшує сенсibiliзуючий вплив простагландинів на чутливі до болю нервові закінчення, що зменшує їх чутливість до медіаторів болю. Необоротне пригнічення синтезу тромбоксану А2 у тромбоцитах зумовлює антиагрегантну дію ацетилсаліцилової кислоти.

Фармакодинаміка ацетилсаліцилової кислоти залежить від добової дози:

малі дози – 30–325 мг – спричиняють гальмування агрегації тромбоцитів;

середні дози – 1,5–2 г – чинять аналгетичну та жарознижувальну дію;

великі дози – 4 г – чинять протизапальну дію.

У дозі менше 4 г ацетилсаліцилова кислота затримує екскрецію сечової кислоти.

Фармакокінетика.

При прийомі внутрішньо майже повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові (T_{max}) становить 10–20 хвилин. T_{max} загального саліцилату, що утворюється внаслідок метаболізму, становить 0,3–2 години. Ступінь зв'язування з білками плазми крові становить 49–70 %. На 50 % метаболізується при первинному проходженні через печінку. Утворюється гліцилкон'югат саліцилової кислоти. Виводиться з організму нирками у вигляді метаболітів. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить 20 хвилин. $T_{1/2}$ для саліцилової кислоти – приблизно 2 години. Проникає у грудне молоко, синовіальну рідину, ліквор.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування легкого та помірно вираженого, гострого больового синдрому (головний, зубний біль, біль у суглобах та зв'язках, біль у спині).
- Симптоматичне лікування гарячки та/або больового синдрому при застудних захворюваннях.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів або до будь-якого допоміжного компонента лікарського засобу.
- Бронхіальна астма, спричинена застосуванням саліцилатів або інших НПЗЗ в анамнезі.
- Гострі шлунково-кишкові виразки.
- Геморагічний діатез.
- Виражена ниркова недостатність.
- Виражена печінкова недостатність.
- Виражена серцева недостатність.
- Комбіноване застосування з метотрексатом у дозуванні 15 мг на тиждень або більше (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказання для одночасного застосування.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти та *метотрексату* у дозах 15 мг/тиждень і більше підвищує гематологічну токсичність (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми).

Комбінації, які потрібно застосовувати з обережністю.

При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та *метотрексату* в дозах менше ніж 15 мг/тиждень підвищується гематологічна токсичність метотрексату (зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми).

Одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти з *ібупрофеном* перешкоджає незворотному інгібуванню тромбоцитів ацетилсаліциловою кислотою. Лікування ібупрофеном пацієнтів із ризиком кардіоваскулярних захворювань може обмежувати кардіопротекторну дію ацетилсаліцилової кислоти.

При одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та *антикоагулянтів, тромболітиків/інших інгібіторів агрегації тромбоцитів/гемостазу* підвищується ризик кровотечі.

При одночасному застосуванні високих доз саліцилатів із *НПЗЗ* (через взаємопосилювальний ефект) підвищується ризик виникнення виразок і шлунково-кишкових кровотеч.

При застосуванні із *селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну* підвищується ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі внаслідок можливого ефекту синергізму.

При одночасному застосуванні з *дигоксином* концентрація останнього в плазмі підвищується внаслідок зниження ниркової екскреції.

При одночасному застосуванні високих доз ацетилсаліцилової кислоти та *антидіабетичних препаратів із групи похідних сульфонілсечовини або інсуліну* посилюється гіпоглікемічний ефект останніх за рахунок витіснення сульфонілсечовини, зв'язаної з протеїнами плазми, ацетилсаліциловою кислотою.

Діуретики у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти знижують клубочкову фільтрацію завдяки зниженню синтезу простагландинів у нирках.

Системні глюкокортикостероїди (включаючи гідрокортизон, який застосовується для замісної терапії при хворобі Аддісона) знижують рівень саліцилатів у крові та підвищують ризик передозування після закінчення лікування, а також підвищується ризик кровотеч ШКТ.

Ангіотензинперетворювальні ферменти (АПФ) у комбінації з високими дозами ацетилсаліцилової кислоти спричиняють зниження фільтрації в клубочках внаслідок інгібування вазодилаторного ефекту простагландинів та зниження антигіпертензивного ефекту.

При одночасному застосуванні з *вальпроєвою кислотою* ацетилсаліцилова кислота витісняє її із зв'язку з протеїнами плазми, підвищуючи токсичність останньої.

Алкоголь спричиняє пошкодження слизової оболонки ШКТ і пролонгує час кровотечі внаслідок синергізму ацетилсаліцилової кислоти і алкоголю.

Одночасне застосування з *урикозуричними засобами*, такими як *бензобромарон*, *пробенецид*, знижує ефект виведення сечової кислоти (внаслідок конкуренції виведення сечової кислоти нирковими каналцями).

Особливості застосування.

Ацетилсаліцилову кислоту-Дарниця необхідно застосовувати з особливою обережністю у таких випадках:

- індивідуальна підвищена чутливість до анагетичних, протизапальних, протиревматичних засобів та наявністю інших видів алергії;
- шлунково-кишкові виразки в анамнезі, а також хронічна або рецидивуюча виразкова хвороба або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі;
- при супутньому лікуванні антикоагулянтами;
- порушення функції печінки.

Лікарський засіб також слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок або хворим із порушеннями кровообігу (наприклад, патологія судин нирок, застійна серцева недостатність, гіповолемія, обширні операції, сепсис або значні крововтрати), оскільки ацетилсаліцилова кислота може також збільшити ризик порушення функції нирок та гострої ниркової недостатності. У пацієнтів з тяжкою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази ацетилсаліцилова кислота може викликати гемоліз або гемолітичну анемію, особливо за наявності факторів, які можуть збільшити ризик гемолізу, наприклад високі дози лікарського засобу, гарячка або гострий інфекційний процес.

У пацієнтів з алергічними ускладненнями, у тому числі з бронхіальною астмою, алергічним ринітом, кропив'янкою, шкірним свербіжем, набряком слизової оболонки та поліпозом носа, а також при їх поєднанні з хронічними інфекціями дихальних шляхів та у хворих із підвищеною чутливістю до НПЗЗ на тлі застосування препарату можливий розвиток бронхоспазму або нападу бронхіальної астми, або інших реакцій підвищеної чутливості.

При хірургічних операціях (у тому числі стоматологічних) застосування препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, може підвищити ймовірність появи/посилення кровотечі, що зумовлено пригніченням агрегації тромбоцитів впродовж деякого часу після застосування ацетилсаліцилової кислоти.

У низьких дозах ацетилсаліцилова кислота може знижувати виведення сечової кислоти. Це може призвести до виникнення подагри у пацієнтів зі зниженим виведенням сечової кислоти.

У разі застосування перед початком прийому ібупрофену як знеболювального засобу пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем.

Тривале застосування анагетиків може призводити до появи головного болю.

Частий прийом знеболювальних засобів може викликати тимчасове порушення роботи нирок з ризиком розвитку ниркової недостатності (аналгетична нефропатія). Ризик вищий, коли одночасно застосовуються декілька різних анагетиків.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або ембріональний/внутрішньоутробний розвиток. Наявні дані епідеміологічних досліджень вказують на ризик викидня та вад розвитку плода після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на початку вагітності. Ризик підвищується залежно від збільшення дози та тривалості терапії. Наявні епідеміологічні дані не підтверджують зв'язку між застосуванням ацетилсаліцилової кислоти та підвищеним ризиком викидня. Дані щодо виникнення вад розвитку не є послідовними, проте підвищений ризик гастрошизису не може бути виключений при застосуванні лікарського засобу. Результати проспективного дослідження впливу на ранній термін вагітності (1–4-й місяць) за участі приблизно 14800 пар жінка-дитина не вказують на будь-який зв'язок із підвищеним ризиком розвитку мальформацій. Дослідження на тваринах вказують на репродуктивну токсичність.

Під час I і II триместрів вагітності препарати, що містять ацетилсаліцилову кислоту, не слід призначати без чіткої клінічної необхідності. У жінок, які ймовірно можуть бути вагітними, або вагітним у I і II триместрах вагітності доза препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування якомога коротшою.

Під час III триместру вагітності саліцилати можуть впливати на плід наступним чином:

- серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок з можливим наступним розвитком ниркової недостатності з олігогідроамніозом.

На жінку і дитину в кінці вагітності саліцилати можуть впливати наступним чином:

- можливе подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може виникнути навіть після дуже низьких доз;
- гальмування скорочень матки, що може призвести до затримки або подовження тривалості пологів.

Застосування ацетилсаліцилової кислоти у великих дозах незадовго до пологів може призвести до внутрішньочерепних кровотеч, особливо у недоношених дітей.

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

Саліцилати та їх метаболіти потрапляють у грудне молоко в невеликих кількостях.

Оскільки не було виявлено шкідливого впливу препарату на дитину після прийому жінками у період лактації, переривати годування груддю не потрібно. Однак у випадках регулярного застосування або при застосуванні високих доз годування груддю необхідно припинити на ранніх етапах.

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

Впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не відзначалося.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб слід приймати внутрішньо після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини. Не можна застосовувати довше 3–5 днів без консультації лікаря.

Дорослі та діти віком від 15 років.

500–1000 мг як одноразова доза. Повторне застосування можливе через 4–8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 4 г.

Попередження.

Для хворих із супутніми порушеннями функції печінки або нирок необхідно знизити дозу лікарського засобу або збільшити інтервал між застосуваннями.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 15 років.

Не слід застосовувати препарати, які містять ацетилсаліцилову кислоту, дітям із гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ), яка супроводжується або не супроводжується підвищенням температури тіла. При деяких вірусних захворюваннях, особливо грипі А, грипі В та 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 недоведений. Якщо вказані стани супроводжуються тривалим блюванням, це може бути ознакою синдрому Рея.

Передозування.

Передозування саліцилатів можливе через хронічну інтоксикацію, що виникла внаслідок тривалої терапії (застосування понад 100 мг/кг/добу більше 2 днів може спричинити токсичні ефекти), а також через гостру інтоксикацію, що потенційно загрожує життю (передозування), причинами якого можуть бути, наприклад, випадкове застосування дітьми або непередбачене передозування.

Хронічне отруєння саліцилатами може мати прихований характер, оскільки його ознаки неспецифічні. Помірна хронічна інтоксикація, спричинена саліцилатами, або саліцилізм зустрічається зазвичай тільки після повторного застосування великих доз.

Симптоми: порушення рівноваги, запаморочення, дзвін у вухах, глухота, посилене потовиділення, тахіпное, нудота, блювання, головний біль, сплутаність свідомості. Зазначені симптоми можна контролювати шляхом зниження дози. Дзвін у вухах може виникати при плазмовій концентрації від 150 до 300 мкг/мл. Серйозніші побічні реакції виникають при концентрації понад 300 мкг/мл.

Про гостру інтоксикацію свідчить виражена зміна кислотно-лужного балансу, який може відрізнитися залежно від віку та тяжкості інтоксикації. Найрозповсюдженішою ознакою у дітей є метаболічний ацидоз. Тяжкість стану не може бути оцінена лише на підставі концентрації саліцилатів у плазмі крові. Абсорбція ацетилсаліцилової кислоти може уповільнюватись у зв'язку із затримкою спорожнення шлунка, формуванням конкрементів у шлунку або внаслідок застосування препаратів, вкритих кишково-розчинною оболонкою. Інтоксикація від помірного до тяжкого ступеня проявляється респіраторним алкалозом, що супроводжується компенсаторним метаболічним ацидозом, гіперпірексією. З боку дихальної системи: від гіперпное, некардіогенного набряку легень до зупинки дихання і асфіксії. З боку серцево-судинної системи: від аритмії, артеріальної гіпотензії до зупинки серця. Також спостерігається дегідратація, олігоурія аж до ниркової недостатності; порушення метаболізму глюкози, кетоз; шлунково-кишкові кровотечі; гематологічні зміни – від пригнічення тромбоцитів до коагулопатій. З боку нервової системи: токсична енцефалопатія та пригнічення ЦНС, що проявляється у вигляді сонливості, пригнічення свідомості аж до розвитку коми та судом.

Зміни з боку лабораторних та інших показників: алкалемія, алкалурія, ацидемія, ацидурія, зміни артеріального тиску, зміни на ЕКГ, гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, зміни функцій нирок, гіперглікемія, гіпоглікемія (особливо у дітей); підвищений рівень кетонових тіл, гіпопротромбіємія.

Лікування інтоксикації, спричиненої передозуванням ацетилсаліцилової кислоти, визначається ступенем тяжкості, клінічними симптомами та забезпечується стандартними методами, які застосовують при отруєнні. Усі застосовані заходи мають бути спрямовані на прискорення виведення препарату та відновлення електролітного і кислотно-лужного

балансу. Застосовувати активоване вугілля, форсований лужний діурез, промивання шлунка. Залежно від стану кислотно-лужної рівноваги та електролітного балансу слід проводити інфузійне введення розчинів електролітів. При серйозних отруєннях показаний гемодіаліз.

Прояви і симптоми/результати аналізів внаслідок комплексних патофізіологічних ефектів отруєння саліцилатами та необхідні терапевтичні заходи:

Прояви і симптоми	Результати аналізів	Терапевтичні заходи
Інтоксикація легкого або середнього ступеня		Промивання шлунка, прийом активованого вугілля, форсований лужний діурез
Тахіпное, гіпервентиляція, респіраторний алкалоз	Алкалемія, алкалурія	Відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу
Діафореz (посилене потовиділення)		
Нудота, блювання		
Інтоксикація середнього або тяжкого ступеня		Промивання шлунка, введення активованого вугілля, форсований лужний діурез, гемодіаліз у тяжких випадках
Респіраторний алкалоз із компенсаторним метаболічним ацидозом	Ацидемія, ацидурія	Відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу
Гіперпірексія		Відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу
Респіраторні: гіпервентиляція, некардіогенний набряк легенів, дихальна недостатність, асфіксія		
Серцево-судинні: дизаритмії, артеріальна гіпотензія, серцево-судинна недостатність	Зміни артеріального тиску, ЕКГ	
Втрата рідини та електролітів: дегідратація, олігурія, ниркова недостатність	Гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, зміни ниркової функції	Відновлення електролітного і кислотно-лужного балансу
Порушення метаболізму глюкози, кетоацидоз	Гіперглікемія, гіпоглікемія (особливо у дітей); підвищений рівень кетонових тіл	
Дзвін у вухах, глухота		
Шлунково-кишкові: кровотеча ШКТ		
Гематологічні: інгібування тромбоцитів, коагулопатія	Пролонгація часу кровотечі, гіпопротромбінемія	

Неврологічні: токсична енцефалопатія та пригнічення ЦНС з такими проявами, як летаргія, сплутаність свідомості, кома і судоми		
---	--	--

Побічні реакції.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: шум у вухах, втрата слуху.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: риніт, астма, тріада (еозинофільний риніт, рецидивуючий поліпоз носа, гіперпластичний синусит), некардіогенний набряк легень.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, печія, блювання, нудота, біль в епігастральній ділянці, діарея, ульцерогенна дія, ерозивні та виразкові ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі та шлунково-кишкові перфорації з відповідними клінічними симптомами та змінами лабораторних параметрів (мікрогеморагії, мелена).

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки, гепатогенна енцефалопатія, транзиторна печінкова недостатність із підвищенням рівня трансаміназ печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи: повідомлялося про ушкодження нирок та розвиток гострої ниркової недостатності.

З боку обміну речовин, метаболізму: гіпоглікемія.

З боку нервової системи: запаморочення, дзвін у вухах, головний біль, втрата свідомості, судоми, колапс, асептичний менінгіт.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, еозинофілія, геморагічний синдром, гіпопротромбінемія.

Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може підвищувати ризик розвитку кровотеч. Спостерігалися такі кровотечі, як інтраопераційні геморагії, гематоми, кровотечі з органів сечостатевої системи, носові кровотечі, кровотечі з ясен; рідко або дуже рідко – серйозні кровотечі, такі як шлунково-кишкові кровотечі та мозкові геморагії (особливо у пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та/або при одночасному застосуванні антигемостатичних засобів), які у поодиноких випадках могли потенційно загрожувати життю.

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

У хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази тяжкого ступеня повідомлялося про гемоліз та розвиток гемолітичної анемії.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, зокрема кропив'янка та шкірні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, зниження артеріального тиску, закладеність носа, астма, бронхоспазм; у хворих на бронхіальну астму спостерігається почастищення та посилення нападів, токсичний епідермальний некроліз; алергічні реакції від незначного до помірного ступеня, які потенційно вражають шкіру, дихальну систему, ШКТ і серцево-судинну систему.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення

«користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці; по 10 таблеток у контурних чарункових упаковках.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА-ДАРНИЦА
(ACETYLSALICYLIC ACID-DARNITSA)**

Состав:

действующее вещество: acetylsalicylic acid;

1 таблетка содержит ацетилсалициловой кислоты 500 мг;

вспомогательные вещества: кислота лимонная моногидрат, крахмал картофельный.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Анальгетики и антипиретики.

Ацетилсалициловая кислота. Код АТХ N02B A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ацетилсалициловая кислота – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), производное салицилата. Главным механизмом действия ацетилсалициловой кислоты является инактивация фермента ЦОГ (циклооксигеназы), вследствие чего уменьшается продукция медиаторов воспаления: простагландинов, простациклинов и тромбоксана. Снижение синтеза простагландинов ведет к уменьшению их влияния на центры терморегуляции, что приводит к снижению температуры, повышенной вследствие воспаления. Уменьшает сенсibiliзирующее влияние простагландинов на чувствительные к боли нервные окончания, что уменьшает их чувствительность к медиаторам боли. Необратимое угнетение синтеза тромбоксана А2 в тромбоцитах предопределяет антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты.

Фармакодинамика ацетилсалициловой кислоты зависит от суточной дозы:

малые дозы – 30–325 мг – вызывают торможение агрегации тромбоцитов;

средние дозы – 1,5–2 г – оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;

большие дозы – 4 г – оказывают противовоспалительное действие.

В дозе менее 4 г ацетилсалициловая кислота задерживает экскрецию мочевой кислоты.

Фармакокинетика.

При приеме внутрь почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{\max}$) составляет 10–20 минут. $T_{\max}$ общего салицилата, который образуется вследствие метаболизма, составляет 0,3–2 часа. Степень связывания с белками плазмы крови составляет 49–70 %. На 50 % метаболизируется при первичном прохождении через печень. Образуется глицилконъюгат салициловой кислоты. Выводится из организма почками в виде метаболитов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 20 минут. $T_{1/2}$ для салициловой кислоты – приблизительно 2 часа. Проникает в грудное молоко, синовиальную жидкость, ликвор.

Клинические характеристики.

Показания.

- Лечение легкого и умеренно выраженного, острого болевого синдрома (головная, зубная боль, боль в суставах и связках, боль в спине).
- Симптоматическое лечение лихорадки и/или болевого синдрома при простудных заболеваниях.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, другим салицилатам или к любому вспомогательному компоненту лекарственного средства.
- Бронхиальная астма, вызванная приемом салицилатов или других НПВС в анамнезе.
- Острые желудочно-кишечные язвы.
- Геморрагический диатез.
- Выраженная почечная недостаточность.
- Выраженная печеночная недостаточность.
- Выраженная сердечная недостаточность.
- Комбинированное применение с метотрексатом в дозировке 15 мг в неделю или больше (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противопоказания для одновременного применения.

Применение ацетилсалициловой кислоты и *метотрексата* в дозах 15 мг/неделю и более повышает гематологическую токсичность (снижение почечного клиренса метотрексата противовоспалительными агентами и вытеснение салицилатами метотрексата из связи с протеинами плазмы).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

При применении ацетилсалициловой кислоты и *метотрексата* в дозах менее 15 мг/неделю повышается гематологическая токсичность метотрексата (снижение почечного клиренса метотрексата противовоспалительными агентами и вытеснение салицилатами метотрексата из связи с протеинами плазмы).

Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты с *ибупрофеном* препятствует необратимому ингибированию тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой. Лечение ибупрофеном пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний может ограничивать кардиопротекторное действие ацетилсалициловой кислоты.

При одновременном применении ацетилсалициловой кислоты и *антикоагулянтов, тромболитиков/других ингибиторов агрегации тромбоцитов/гемостаза* повышается риск кровотечения.

При одновременном применении высоких доз салицилатов с *НПВС* (из-за взаимоусиливающего эффекта) повышается риск возникновения язв и желудочно-кишечных кровотечений.

При применении с *селективными ингибиторами обратного захвата серотонина* повышается риск развития желудочно-кишечного кровотечения вследствие возможного эффекта синергизма.

При одновременном применении с *дигоксином* концентрация последнего в плазме повышается вследствие снижения почечной экскреции.

При одновременном применении высоких доз ацетилсалициловой кислоты и *противодиабетических препаратов из группы производных сульфонилмочевины или инсулина* усиливается гипогликемический эффект последних за счет вытеснения сульфонилмочевины, связанной с протеинами плазмы, ацетилсалициловой кислотой.

Диуретики в комбинации с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты снижают клубочковую фильтрацию благодаря снижению синтеза простагландинов в почках.

Системные глюкокортикостероиды (включая гидрокортизон, который применяется для заместительной терапии при болезни Аддисона) снижают уровень салицилатов в крови и повышают риск передозировки после окончания лечения, а также повышается риск кровотечений ЖКТ.

Ангиотензинпревращающие ферменты (АПФ) в сочетании с высокими дозами ацетилсалициловой кислоты вызывают снижение фильтрации в клубочках вследствие ингибирования вазодилаторного эффекта простагландинов и снижения антигипертензивного эффекта.

При одновременном применении с *вальпроевой кислотой* ацетилсалициловая кислота вытесняет ее из связи с протеинами плазмы, повышая токсичность последней.

Алкоголь вызывает повреждение слизистой оболочки ЖКТ и пролонгирует время кровотечения вследствие синергизма ацетилсалициловой кислоты и алкоголя.

Одновременное применение с *урикозурическими средствами*, такими как *бензобромарон, пробенецид*, снижает эффект выведения мочевой кислоты (вследствие конкуренции выведения мочевой кислоты почечными канальцами).

Особенности применения.

Ацетилсалициловую кислоту-Дарница необходимо применять с осторожностью в таких случаях:

- индивидуальная повышенная чувствительность к анальгетическим, противовоспалительным, противоревматическим средствам и наличие других видов аллергии;
- желудочно-кишечные язвы в анамнезе, а также хроническая или рецидивирующая язвенная болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе;
- при одновременном лечении антикоагулянтами;
- нарушения функции печени.

Лекарственное средство также следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек или больным с нарушениями кровообращения (например, патология сосудов почек, застойная сердечная недостаточность, гиповолемия, обширные операции, сепсис или значительные кровопотери), поскольку ацетилсалициловая кислота может также увеличить риск нарушения функции почек и острой почечной недостаточности. У пациентов с тяжелой недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ацетилсалициловая кислота может вызвать гемолиз или гемолитическую анемию, особенно при наличии факторов, которые могут увеличить риск

гемолиза, например высокие дозы лекарственного средства, лихорадка или острый инфекционный процесс.

У пациентов с аллергическими осложнениями, в том числе с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, крапивницей, кожным зудом, отеком слизистой оболочки и полипозом носа, а также при их сочетании с хроническими инфекциями дыхательных путей и у больных с повышенной чувствительностью к НПВС на фоне применения препарата возможно развитие бронхоспазма или приступа бронхиальной астмы или других реакций повышенной чувствительности.

При хирургических операциях (в том числе стоматологических) применение препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, может повысить вероятность появления/усиления кровотечения, обусловленного угнетением агрегации тромбоцитов в течение некоторого времени после применения ацетилсалициловой кислоты.

В низких дозах ацетилсалициловая кислота может снижать выведение мочевой кислоты. Это может привести к возникновению подагры у пациентов со сниженным выведением мочевой кислоты.

В случае применения перед началом приема ибупрофена как обезболивающего средства пациент должен проконсультироваться с врачом.

Длительное применение анальгетиков может приводить к появлению головной боли.

Частый прием обезболивающих средств может вызвать временное нарушение работы почек с риском развития почечной недостаточности (анальгетическая нефропатия). Риск выше, когда одновременно применяются несколько различных анальгетиков.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Угнетение синтеза простагландинов может негативно повлиять на беременность и/или эмбриональное/внутриутробное развитие. Имеющиеся данные эпидемиологических исследований указывают на риск выкидыша и пороков развития плода после применения ингибиторов синтеза простагландинов в начале беременности. Риск повышается в зависимости от увеличения дозы и продолжительности терапии. Существующие эпидемиологические данные не подтверждают связь между применением ацетилсалициловой кислоты и повышенным риском выкидыша. Данные касательно возникновения пороков развития не последовательны, однако повышенный риск гастрошизиса не может быть исключен при применении лекарственного средства. Результаты проспективного исследования влияния на ранний срок беременности (1–4-й месяц) с участием примерно 14800 пар женщина-ребенок не указывают на какую-либо связь с повышенным риском развития мальформаций.

Исследования на животных указывают на репродуктивную токсичность.

Во время I и II триместров беременности препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, не следует назначать без четкой клинической необходимости. У женщин, которые предположительно могут быть беременными, или беременным во время I и II триместров беременности доза препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, должна быть как можно более низкой, а продолжительность лечения как можно более короткой.

Во время III триместра беременности салицилаты могут влиять на плод следующим образом:

- сердечно-легочная токсичность (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией);
- нарушение функции почек с возможным последующим развитием почечной недостаточности с олигогидроамниозом.

На женщину и ребенка в конце беременности салицилаты могут влиять следующим образом:

- возможно продления времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может возникнуть даже после очень низких доз;

- угнетение сокращений матки, что может привести к задержке или увеличению продолжительности родов.

Применение ацетилсалициловой кислоты в больших дозах незадолго до родов может привести к внутричерепным кровотечениям, особенно у недоношенных детей.

Учитывая это, ацетилсалициловая кислота противопоказана во время III триместра беременности.

Салицилаты и их метаболиты попадают в грудное молоко в небольших количествах. Поскольку не было выявлено вредного влияния препарата на ребенка после его приема женщинами в период лактации, прерывать кормление грудью не требуется. Однако в случаях регулярного применения или при применении высоких доз кормление грудью необходимо прекратить на ранних этапах.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Влияния на способность управлять автомобилем и другими механизмами не отмечалось.

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство следует принимать внутрь после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Не применять дольше 3–5 суток без консультации врача.

Взрослые и дети старше 15 лет.

500–1000 мг как однократная доза. Повторный прием возможен через 4–8 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 4 г.

Предупреждение.

Для больных с сопутствующими нарушениями функции печени или почек необходимо снизить дозу лекарственного средства или увеличить интервал между применениями.

Дети.

Лекарственное средство применять детям от 15 лет.

Не следует применять препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, детям с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), которая сопровождается или не сопровождается повышением температуры тела. При некоторых вирусных заболеваниях, особенно гриппе А, гриппе В и ветряной оспе, существует риск развития синдрома Рея, который является очень редкой, но опасной для жизни болезнью, требующей неотложного медицинского вмешательства. Риск может быть повышенным, если ацетилсалициловая кислота применяется как сопутствующее лекарственное средство, однако причинно-следственная связь в данном случае не доказана. Если указанные состояния сопровождаются длительной рвотой, это может быть признаком синдрома Рея.

Передозировка.

Передозировка салицилатов возможна вследствие хронической интоксикации, которая возникла в результате длительной терапии (применение более 100 мг/кг/сутки более 2 дней может вызвать токсические эффекты), а также вследствие острой интоксикации, которая потенциально угрожает жизни (передозировка), причинами которой могут быть, например, случайное применение детьми или непредвиденная передозировка.

Хроническое отравление салицилатами может иметь скрытый характер, поскольку его признаки неспецифичны. Умеренная хроническая интоксикация, вызванная салицилатами, или салицилизм встречается, как правило, только после повторного применения больших доз.

Симптомы: нарушение равновесия, головокружение, звон в ушах, глухота, усиленное потоотделение, тахипное, тошнота, рвота, головная боль, спутанность сознания. Указанные симптомы можно контролировать путем снижения дозы. Звон в ушах может возникать при

плазменной концентрации от 150 до 300 мкг/мл. Более серьезные побочные реакции возникают при концентрации свыше 300 мкг/мл.

Об острой интоксикации свидетельствует выраженное изменение кислотно-щелочного баланса, который может отличаться в зависимости от возраста и тяжести интоксикации. Наиболее распространенным признаком у детей является метаболический ацидоз. Тяжесть состояния не может быть оценена только на основании концентрации салицилатов в плазме крови. Абсорбция ацетилсалициловой кислоты может замедляться в связи с задержкой опорожнения желудка, формированием конкрементов в желудке или в результате применения препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Интоксикация от умеренной до тяжелой степени проявляется респираторным алкалозом, что сопровождается компенсаторным метаболическим ацидозом, гиперпирексией. Со стороны дыхательной системы: от гиперпноэ, некардиогенного отека легких до остановки дыхания и асфиксии. Со стороны сердечно-сосудистой системы: от аритмии, артериальной гипотензии к остановке сердца. Также наблюдается дегидратация, олигоурия аж до почечной недостаточности; нарушения метаболизма глюкозы, кетоз; желудочно-кишечные кровотечения; гематологические изменения – от угнетения тромбоцитов до коагулопатий. Со стороны нервной системы: токсическая энцефалопатия и угнетение ЦНС, которое проявляется в виде сонливости, угнетение сознания вплоть до развития комы и судорог.

Изменения со стороны лабораторных и других показателей: алкалемия, алкалурия, ацидемия, ацидурия, изменения артериального давления, изменения на ЭКГ, гипокалиемия, гипернатриемия, гипонатриемия, изменения функции почек, гипергликемия, гипогликемия (особенно у детей); повышенный уровень кетоновых тел, гипопротромбинемия.

Лечение интоксикации, вызванной передозировкой ацетилсалициловой кислоты, определяется степенью тяжести, клиническими симптомами и обеспечивается стандартными методами, которые применяют при отравлении. Все примененные меры должны быть направлены на ускорение выведения препарата и восстановление электролитного и кислотно-щелочного баланса. Применять активированный уголь, форсированный щелочной диурез, промывание желудка. В зависимости от состояния кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса проводить инфузионное введение растворов электролитов. При серьезных отравлениях показан гемодиализ.

Проявления и симптомы/результаты анализов вследствие комплексных патофизиологических эффектов отравления салицилатами и необходимые терапевтические меры:

Проявления и симптомы	Результаты анализов	Терапевтические мероприятия
Интоксикация легкой или средней степени		Промывание желудка, применение активированного угля, форсированный щелочной диурез
Тахипноэ, гипервентиляция, респираторный алкалоз	Алкалемия, алкалурия	Восстановление электролитного и кислотно-щелочного баланса
Диафорез (усиленное потоотделение)		
Тошнота, рвота		

Интоксикация средней или тяжелой степени		Промывание желудка, применение активированного угля, форсированный щелочной диурез, гемодиализ в тяжелых случаях
Респираторный алкалоз с компенсаторным метаболическим ацидозом	Ацидемия, ацидурия	Восстановление электролитного и кислотно-щелочного баланса
Гиперпирексия		Восстановление электролитного и кислотно-щелочного баланса
Респираторные: гипервентиляция, некардиогенный отек легких, дыхательная недостаточность, асфиксия		
Сердечно-сосудистые: дисаритмия, артериальная гипотензия, сердечно-сосудистая недостаточность	Изменения артериального давления, ЭКГ	
Потеря жидкости и электролитов: дегидратация, олигурия, почечная недостаточность	Гипокалиемия, гипернатриемия, гипонатриемия, изменения почечной функции	Восстановление электролитного и кислотно-щелочного баланса
Нарушения метаболизма глюкозы, кетоацидоз	Гипергликемия, гипогликемия (особенно у детей), повышенный уровень кетоновых тел	
Звон в ушах, глухота		
Желудочно-кишечные: кровотечение ЖКТ		
Гематологические: ингибирование тромбоцитов, коагулопатия	Пролонгация времени кровотечения, гипопротромбинемия	
Неврологические: токсическая энцефалопатия и угнетение ЦНС с такими проявлениями как летаргия, спутанность сознания, кома и судороги		

Побочные реакции.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах, потеря слуха.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: ринит, астма, триада (эозинофильный ринит, рецидивирующий полипоз носа, гиперпластический синусит), некардиогенный отек легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, изжога, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, диарея, ulcerогенное действие, эрозивные и язвенные поражения

слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения и желудочно-кишечные перфорации с соответствующими клиническими симптомами и изменениями лабораторных параметров (микрогеморрагии, мелена).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушения функции печени, гепатогенная энцефалопатия, транзиторная печеночная недостаточность с повышением уровня трансаминаз печени.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: сообщалось о повреждении почек и развитии острой почечной недостаточности.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: гипогликемия.

Со стороны нервной системы: головокружение, звон в ушах, головная боль, потеря сознания, судороги, коллапс, асептический менингит.

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, анемия, лейкопения, эозинофилия, геморрагический синдром, гипопротромбинемия.

Вследствие антиагрегантного действия на тромбоциты ацетилсалициловая кислота может повышать риск развития кровотечений. Наблюдались такие кровотечения как интраоперационные геморрагии, гематомы, кровотечения из органов мочеполовой системы, носовые кровотечения, кровотечения из десен; редко или очень редко – серьезные кровотечения, такие как желудочно-кишечные кровотечения и мозговые геморрагии (особенно у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при одновременном применении антигемостатических средств), которые в единичных случаях могли потенциально угрожать жизни.

Кровотечения могут привести к острой и хронической постгеморрагической анемии/железодефицитной анемии (вследствие так называемого скрытого микрокровотечения) с соответствующими лабораторными проявлениями и клиническими симптомами, такими как астения, бледность кожного покрова, гипоперфузия.

У больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы тяжелой степени сообщалось о гемолизе и развитии гемолитической анемии.

Со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая крапивницу и другие кожные высыпания, зуд, ангионевротический отек, анафилактический шок, снижение артериального давления, заложенность носа, астма, бронхоспазм; у больных бронхиальной астмой наблюдается учащение и усиление приступов, токсический эпидермальный некролиз; аллергические реакции от незначительной до умеренной степени, которые потенциально поражают кожу, дыхательную систему, ЖКТ и сердечно-сосудистую систему.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 4 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке; по 10 таблеток в контурных ячейковых упаковках.

Категория отпуска. Без рецепта.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.