



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες:
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 22-9-2009
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 67135

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACETYLSALICYLIC ACID**

Έχοντες υπόψη:

- Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-125/1-4-2009

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ACETYLSALICYLIC ACID** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

Acetylsalicylic acid

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

δισκία 75, 100, 300, 325, 500mg/tab

δισκία αναβράζοντα 100, 325, 500, 1000mg/tab

δισκία μασώμενα 300, 500mg/tab

δισκία διασπειρώμενα 300mg/tab

δισκία γαστροανθεκτικά 80, 100, 160, 300, 325, 500, 650, 1000mg/tab

Καψάκιο σκληρό παρατεταμένης αποδέσμευσης 162,5mg/cap

Κοκκία αναβράζοντα 100, 325, 500, 1000mg/dose

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Πόνοι μικρής ή μέτριας έντασης, όπως κεφαλαλγίες, νευραλγίες, μυαλγίες, αρθραλγίες και γενικά πόνοι μη σπλαγχνικής προέλευσης.
- Εμπύρετες γενικά καταστάσεις
- Διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα όπως ρευματικός πυρετός, ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα (νεανική και ενηλίκου), οστεοαρθρίτιδες.
- Θεραπεία οξείας φάσης ημικρανίας με ή χωρίς αύρα (**μόνο τα αναβράζοντα δισκία 500mg/TAB**)

Περιεκτικότητες έως 325mg/μονάδα δόσης MONON

- Μείωση του κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς με υποψία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (**μόνον οι μορφές άμεσης αποδέσμευσης**).
- Προφύλαξη από επανεμφάνιση εμφράγματος.
- Μείωση του κινδύνου υποτροπής ισχαιμικού θρομβωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε άνδρες (στις γυναίκες δεν έχει αποδειχθεί μείωση των παραπάνω κινδύνων).
- Προφύλαξη μετά από παροδικό ισχαιμικό, εγκεφαλικό επεισόδιο
- Χρόνια ασταθής στηθάγχη
- Προφύλαξη από στεφανιαία θρομβωτικά επεισόδια σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, όπως: υπέρταση (μετά την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης), υπερχοληστελαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα
- Προφύλαξη από θρόμβωση (προφύλαξη από επαναπόφραξη) μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (BYPASS) και αρτηριοφλεβική τεχνικά αναστόμωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση.
- Προφύλαξη από θρόμβωση μετά από διαδερμική, δια-αυλική αγγειοπλαστική χειρουργική (PTCA).

4.2. Δοσολογία & τρόπος χορήγησης

ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Αναλγητικό-αντιπυρετικό: 300-900mg κάθε 4-6 ώρες.

Μέγιστη ημερησία δόση: 4g

Αντιρρευματικό: 0,3-1g κάθε 4 ώρες.

Σε οξείες καταστάσεις μέγιστη ημερησία δόση 8g.

Οξύς ρευματικός πυρετός: ενήλικες 5-8g ημερησίως (αρχικά).
Αντιμετώπιση οξείας φάσης ημικρανίας με ή χωρίς αύρα
 500mg (αναβράζον δισκίο) στο επεισόδιο

ΠΑΙΔΙΑ

Αναλγητικό 10-15 mg/kg/4h μέχρι 60mg/kg/μέρα

Αντιπυρετικό: Δεν συνιστάται η χορήγησή του σε παιδιά κάτω των 12 ετών (βλ. προσοχή στη χορήγηση).

-**Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα:** Μέχρι 80mg/kg βάρους σώματος ημερησίως σε 4-6 δόσεις, αυξανόμενο σε οξείες καταστάσεις έως 130mg/kg βάρους σώματος.

Οξύς ρευματικός πυρετός: 100mg/kg βάρους σώματος ημερησίως επί 2 εβδομάδες και στη συνέχεια η δοσολογία μειώνεται σε 75mg/kg βάρους σώματος ημερησίως επί 4-6 εβδομάδες.

Μόνον οι περιεκτικότητες έως 325mg/μονάδα δόσης συνιστώνται σε

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

Αρχική δόση: 160-325mg χορηγείται αμέσως μετά την υποψία εμφράγματος

μυοκαρδίου (μόνον δισκία άμεσης αποδέσμευσης).

Δόση συντήρησης: 160-325mg ημερησίως για 30 ημέρες μετά το έμφραγμα.

Μετά τις 30 ημέρες εξετάζεται η περίπτωση περαιτέρω θεραπείας για την πρόληψη επανεμφράγματος του μυοκαρδίου.

(Εάν χορηγηθούν γαστροανθεκτικά δισκία, πρέπει η αρχική δόση να μασηθεί, ώστε να επιτευχθεί ταχύτερη απορρόφηση.

Προφύλαξη από επανεμφάνιση εμφράγματος: 80-100 mg/ημέρα

Δευτερογενής προφύλαξη εγκεφαλικού επεισοδίου:

80-325mg/ημέρα

Παροδικό ισχαιμικό, εγκεφαλικό επεισόδιο: 80-325mg/ημέρα

Ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη: 80-325mg/ημέρα

Προφύλαξη από θρόμβωση μετά από διαδερμική, δια-αυλική

αγγειοπλαστική χειρουργική (PTCA): 80-325mg/ημέρα

Προφύλαξη από θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών και από πνευμονική εμβολή: 80-200mg/ημέρα ή 300-325mg κάθε δεύτερη ημέρα

Μείωση κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος: 80-100 mg/ημέρα

ή 300-325mg κάθε δεύτερη ημέρα

Τρόπος χορήγησης Τα γαστροανθεκτικά δισκία είναι προτιμότερο να λαμβάνονται πριν από τα γεύματα με αρκετό νερό.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στα σαλικυλικά ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα

- Ιστορικό άσθματος που προκλήθηκε από την χορήγηση σαλικυλικών ή δραστικές με παρόμοια δράση
- Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος εν ενεργεία, ιστορικό αιμορραγιών του πεπτικού
- Σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
- Αιμορραγικές καταστάσεις (πχ. αιμορροφιλία)
- Σε ασθενείς υπό ηπαρινοθεραπεία
- Σε άτομα που έχουν διασταυρούμενη υπερευαισθησία με άλλα NSAIDs (ινδομεθακίνη, φαινυλβουταζόνη, ιβουπροφαίνη, διφλουζάλη). Διασταυρούμενη υπερευαισθησία δεν φαίνεται να υπάρχει μεταξύ ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ΑΣΟ) και σαλικυλικού νατρίου, σαλικυλαμιδίου ή σαλικυλικής χολίνης. Βλ. επίσης αλληλεπιδράσεις και προσοχή στην χορήγηση.
- Μεθοτρεξάτη σε δόσεις μεγαλύτερες των 15mg/εβδομάδα (βλέπε λήμμα 4.5 αλληλεπιδράσεις)
- Τελευταίο τρίμηνο εγκυμοσύνης

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση

Να αποφεύγεται η μακροχρόνια χρήση σαλικυλικών χωρίς προηγούμενη ιατρική συμβουλή και παρακολούθηση.

Απαιτείται προσοχή :

Σε αρρώστους με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια (το ακετυλοσαλικυλικό μπορεί να προκαλέσει παροδική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας).

Σε άτομα με διαταραχές πήκτικότητας, όπως σε υποπροθρομβιναιμία, αβιταμίνωση Κ κλπ.

Σε μικρά παιδιά και σε ηλικιωμένα άτομα γιατί μπορεί να προκληθεί δηλητηρίαση από σαλικυλικά χωρίς να προηγηθούν εμβοές των ώτων, μείωση της ακοής κλπ.

Παιδιά αφυδατωμένα είναι πιο ευπαθή σε εμφάνιση δηλητηρίασης.

Συνιστάται πάντα η διακοπή του ακετυλοσαλικυλικού ευθύς ως

Εμφανισθούν πρώιμα συμπτώματα δηλητηρίασης.

Σε παιδιά (κυρίως) κατά τη διάρκεια επιδημιών ιογενών λοιμώξεων (π.χ γρίπη, ανεμοβλογιά) να αποφεύγεται η χορήγηση σαλικυλικών, γιατί έχει αποδειχθεί επιδημιολογικά αυξημένος κίνδυνος εκδηλώσεως συνδρόμου REYE, που, ως γνωστό, έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας (20-30%).

"Δεν πρέπει να χορηγείται χωρίς ιατρική οδηγία σε παιδιά κάτω των 12 ετών γιατί υπάρχει πιθανότητα πρόκλησης του συνδρόμου REYE, εκτός εάν υπάρχει ειδική ένδειξη χορήγησης πχ. Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα, οξύς ρευματικός πυρετός".

Σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις να διακόπτεται η χορήγηση ΑΣΟ μια εβδομάδα τουλάχιστον πριν από την εγχείρηση εξαιτίας των κινδύνων μετεγχειρητικής αιμορραγίας.

Το ακετυλοσαλικυλικό μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο, κρίσεις άσθματος και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Παράγοντες κινδύνου είναι: το

προϋπάρχον άσθμα, ρινικοί πολύποδες ή χρόνια αναπνευστική νόσος. Αυτό ισχύει και για ασθενείς που έχουν ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων (π.χ. δερματικές αντιδράσεις, κνησμός) και σε άλλες ουσίες.

Σε μικρές δόσεις μειώνει την απέκκριση του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς.

Η Ιβουπροφαίνη μπορεί να επηρεάσει την ανασταλτική δράση του ΑΣΟ στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ασθενείς που προτίθενται να πάρουν ιβουπροφαίνη ενώ είναι σε θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεθοτρεξάτη: αντενδείκνυται σε δόσεις μεγαλύτερες των 15mg/εβδομάδα διότι προκαλείται αύξηση αιματολογικής τοξικότητας λόγω της μειωμένης νεφρικής αποβολής της και της δέσμευσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος από τα σαλικυλικά (βλ αντενδείξεις).

Να αποφεύγεται η σύγχρονη χορήγηση σαλικυλικών με Μεθοτρεξάτη σε δόσεις μικρότερες των 15mg/εβδομάδα, λόγω αυξημένης αιματολογικής τοξικότητας (διότι προκαλείται από τα σαλικυλικά μείωση της νεφρικής αποβολής και παρεμπόδιση της δέσμευσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της στο αίμα).

Ιβουπροφαίνη

Βάσει πειραματικών δεδομένων, η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει τη δράση της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση. Εντούτοις, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι αβεβαιότητες αναφορικά με την εξαγωγή συμπερασμάτων από τα ex vivo δεδομένα σε κλινικές περιπτώσεις, υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης και καμία κλινικώς σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή από την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αντιπηκτικά θρομβολυτικά / άλλοι ανταγωνιστές της συγκόλλησης αιμοπεταλίων /αιμόστασης από του στόματος: αύξηση του κίνδυνου

αιμορραγικών εκδηλώσεων. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης των αντιπηκτικών.

Μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη διότι αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. γαστρεντερικά έλκη και αιμορραγικές επιπλοκές).

Εκλεκτικοί ανταγωνιστές της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs): αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Αντιδιαβητικά (ινσουλίνη, σουλφονουλουρία) μπορεί να έχει σαν συνέπεια την εκδήλωση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Τα σαλικυλικά μειώνουν τα επίπεδα του σακχάρου αίματος και ενισχύουν την υπογλυκαιμική δράση των αντιδιαβητικών δισκίων. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης των τελευταίων.

Διουρητικά με σαλικυλικά σε υψηλές δόσεις: μείωση της σπειραματικής διήθησης λόγω μείωσης της σύνθεσης των προσταγλανδινών στους νεφρούς.

Κορτικοειδή (εκτός της υδροκορτιζόνης όταν χορηγείται για θεραπεία υποκατάστασης σε νόσο του Addison. Τα κορτικοειδή αυξάνουν την κάθαρση των σαλικυλικών και μειώνουν τα επίπεδα τους στο αίμα. Είναι δυνατόν σε διακοπή τους να προκληθούν τοξικά φαινόμενα από τα σαλικυλικά.

Βαλπροϊκό οξύ αυξημένη τοξικότητα του βαλπροϊκού λόγω της αύξησης των επιπέδων του ελεύθερου βαλπροϊκού στον ορό.

Οινόπνευμα αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης εξελκώσεων στον γαστρεντερικό σωλήνα. Μπορεί να παρατείνει τον χρόνο ροής.

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
Σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις σαλικυλικών, μείωση της σπειραματικής διήθησης λόγω μείωσης της σύνθεσης των προσταγλανδινών στους νεφρούς.

Προβενεσίδη ή σουλφινοπυραζόνη συνεπάγεται μείωση της ουρικοαπεκκριτικής δράσης των τελευταίων.

Απορροφήσιμα αντιόξινα, σε θεραπευτικές δόσεις, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση του βαθμού κάθαρσης των σαλικυλικών και μείωση της αποτελεσματικότητάς τους.

Μη απορροφήσιμα αντιόξινα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την αναστολή απορρόφησης του ΑΣΟ και μείωση της σχέσης του προς το σαλικυλικό οξύ στο πλάσμα.

Οξινοποιητικά των ούρων (πχ. βιταμίνη C), συνεπάγεται μείωση της αποβολής των σαλικυλικών από τους νεφρούς.

Φουροσεμίδα μπορεί να προκαλεί δηλητηρίαση από σαλικυλικά (ακόμα και με μικρότερες αναλογικά δόσεις των τελευταίων) ενώ παράλληλα μπορεί να μειωθεί η νατριοδιουρητική δράση της φουροσεμίδης.

Σπειρονολακτόνη μπορεί να συνεπάγεται μείωση της διουρητικής δράσης της τελευταίας

Μετοκλοπραμίδη συνεπάγεται αύξηση της απορρόφησης τους.

Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένους κινδύνους τοξικής επίδρασης από τα σαλικυλικά εξαιτίας των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλούν οι πρώτοι.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στην κύηση και/ή στην ανάπτυξη του εμβρύου. Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών προκαλούν ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο αποβολής και δυσπλασιών μετά τη χρήση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της κύησης. Πιστεύεται ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης ΑΣΟ και του αυξημένου κινδύνου για αποβολή. Δεν υπάρχει συμφωνία στις διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες για το ΑΣΟ όσον αφορά στη δυσπλασία, αλλά δεν θα μπορούσε να αποκλεισθεί αυξημένος κίνδυνος γαστροσχιστίας. Σε προοπτική μελέτη, με με έκθεση περίπου 14800 ζευγών μητέρων-παιδιών στην αρχή της κύησης (1^ο-4^ο μήνα), δεν αποδείχθηκε οποιαδήποτε συσχέτιση με αυξημένο ποσοστό δυσπλασιών.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλέπε «Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας»).

Δεν θα πρέπει να χορηγούνται φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που περιέχουν ΑΣΟ κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 2^{ου} τριμήνου της κύησης, καθώς δεν έχει διασαφηνισθεί η επίδραση της αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν είναι απολύτως αναγκαίο. Εάν γίνει χρήση φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν ΑΣΟ από μια γυναίκα που επιχειρεί να συλλάβει, ή κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 2^{ου} τριμήνου της κύησης, θα πρέπει να διατηρείται η χαμηλότερη δυνατή δόση και η μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν

το έμβryo σε: καρδιοαναπνευστική τοξικότητα (με πρώιμη σύγκλιση του βοτάλλειου πόρου και πνευμονική υπέρταση)

- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγουδράμνιο.

- χαμηλό βάρος του εμβρύου
- γέννηση νεκρών εμβρύων ή θάνατο του νεογέννητου τη μητέρα και το παιδί, στο τέλος της κύησης, σε:
 - πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας πριν ή και μετά τον τοκετό, μια αντι-πηκτική επίδραση η οποία μπορεί να επέλθει ακόμη και μετά από πολύ χαμηλές δόσεις.
 - αναστολή των συσπάσεων της μήτρας έχοντας ως αποτέλεσμα καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.
 - αυξημένη συχνότητα ενδοκρανιακών αιμορραγιών σε πρόωρα

Συνεπώς, το ΑΣΟ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Γαλουχία

Το ΑΣΟ διέρχεται τον πλακούντα και έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανό τερατογόνο, μολονότι στον άνθρωπο δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις τερατογένεσης.

Το ΑΣΟ απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και αναφέρονται περιπτώσεις δηλητηρίασης σε θηλάζοντα βρέφη μητέρων που έπαιρναν 650mg ΑΣΟ την ημέρα.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμοί μηχανημάτων

Καμία

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αποτελούν την συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια. Ναυτία, καύσος, επιγαστρική δυσφορία, εμετοί αναφέρονται σε ποσοστό 10-30% με σχετικά μεγάλες δόσεις. Απώλεια αίματος, αν και συνήθως αμελητέα, αναφέρεται στο 70%. Χρόνια όμως λήψη σαλικυλικών μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία. Να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της απώλειας αίματος και του βαθμού γαστρικού ερεθισμού.

Επίσης η σύγχρονη χορήγηση σαλικυλικών με τροφή δεν μειώνει την πιθανότητα απώλειας αίματος.

Αναφέρεται όμως ότι τα μη ακετυλιωμένα σαλικυλικά (σαλικυλική χολίνη, σαλικυλικό μαγνήσιο, σαλσαλάτη) προκαλούν μικρότερη απώλεια αίματος από το ΑΣΟ, ενώ τα εντεροδιαλυτά δισκία μικρότερη συχνότητα ελκών ή εξελκώσεων.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι η πρόκληση επιπολής εξελκώσεων ή και γαστρικών ελκών (όχι όμως δωδεκαδακτυλικών), η ενεργοποίηση παλιού γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, μεγάλες αιμορραγίες, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή του αρρώστου. Γενικά οι τελευταίες είναι σχετικά σπάνιες σε σχέση με την μεγάλη χρήση των σαλικυλικών.

Σπανίως αναφέρεται ηπατοτοξικότητα, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια χορήγηση, που είναι συχνότερη σε παιδιά με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε ενήλικους με συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο ή ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Εμβοές των ώτων ή και μείωση της ακοής αποτελούν τα συνηθέστερα πρώιμα συμπτώματα τοξικής επίδρασης από σαλικυλικά.

Σε πολύ μικρό ποσοστό αναφέρονται, δερματικά εξανθήματα ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας ασθματικού τύπου, ενίοτε απειλητικές για τη ζωή του αρρώστου. Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε άτομα με ιστορικό άσθματος, πυρετού εκ χόρτου ή με ρινικούς πολύποδες.

Να σημειωθεί ότι τέτοιες αντιδράσεις δεν έχουν περιγραφεί με σαλικυλικό νάτριο ή σαλικυλικό μαγνήσιο.

Επίσης παρατηρείται ρινίτιδα και ρινική συμφόρηση.

4.9. Υπερδοσολογία

Η τοξικότητα των σαλικυλικών (δόσεις μεγαλύτερες των 100mg/kg/ημέρα για 2 ημέρες μπορεί να προκαλέσουν τοξικότητα) μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρόνιας δηλητηρίασης που προήλθε από χορήγηση για θεραπευτικούς λόγους ή από δυνητικά επικίνδυνες για την ζωή οξείες δηλητηριάσεις που προήλθαν από υπερδοσολογία (εκ λάθους κατάποση από παιδιά ή τυχαία δηλητηρίαση).

Χρόνια δηλητηρίαση από σαλικυλικά μπορεί να είναι ύπουλη διότι δεν έχει ειδικά συμπτώματα. Ήπια χρόνια δηλητηρίαση ή σαλικυλισμός, συνήθως συμβαίνει μετά από την επανειλημμένη χρήση μεγάλων δόσεων σαλικυλικών.

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ζαλάδα, ίλιγγο, εμβοές ώτων, Κώφωση εφίδρωση, ναυτία, έμετο, πονοκέφαλο, σύγχυση και μπορεί να ελεγχθούν με μείωση της δόσολογίας. Οι εμβοές μπορεί να εμφανιστούν με συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 150-300 μg/ml. Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν με συγκεντρώσεις στο πλάσμα μεγαλύτερες από 300 μg/ml.

Το κύριο χαρακτηριστικό της **οξείας δηλητηρίασης** είναι η σοβαρή

Διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, που μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και την σοβαρότητα της δηλητηρίασης. Το πιο σύνηθες σύμπτωμα για ένα παιδί είναι η μεταβολική οξέωση. Η σοβαρότητα της δηλητηρίασης δεν μπορεί να εκτιμηθεί μόνον από την συγκέντρωση των σαλικυλικών στο πλάσμα. Η απορρόφηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να καθυστερήσει, λόγω μείωσης της γαστρικής κένωσης, σχηματισμό συσσωματωμάτων στο στομάχι, η σαν αποτέλεσμα κατάποσης εντεροδιαλυτών δισκίων. Η αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από ακετυλοσαλικυλικό οξύ, καθορίζεται από την έκταση, το στάδιο και τα κλινικά συμπτώματα και σύμφωνα με τις καθορισμένες τεχνικές αντιμετώπισης δηλητηριάσεων. Αρχικά πρέπει να ληφθούν μέτρα για την επιτάχυνση της αποβολής του φαρμάκου και της ρύθμισης των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας.

Λόγω της πολυπλοκότητας των παθοφυσιολογικών επιδράσεων της δηλητηρίασης των σαλικυλικών, τα συμπτώματα και διερευνητικά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν

Συμπτώματα	Ευρήματα	Θεραπευτικά μέτρα
Ήπια έως μέτρια δηλητηρίαση		γαστρική πλύση επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενεργού άνθρακα προκλητή αλκαλική διούρηση
Ταχύπνοια υπεραερισμός αναπνευστική αλκάλωση	Αλκαλαιμία, αλκαλουρία	ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών
Εφιδρώσεις, (διαφόρηση) ναυτία, έμετος		
Μέτρια έως σοβαρή δηλητηρίαση		γαστρική πλύση επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενεργού άνθρακα προκλητή αλκαλική διούρηση και αιμοδιήθηση σε σοβαρές περιπτώσεις
Αναπνευστική αλκάλωση με αντιροπτιστική μεταβολική οξέωση	οξέωση, οξουρία	ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών
Υπερπυρεξία		Ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών
Αναπνευστικό: ποικίλουν από		

υπεραερισμό και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα έως αναπνευστική ανακοπή ασφυξία		
Καρδιαγγειακό: που κυμαίνονται από αρρυθμίες και υπόταση έως καρδιαγγειακή ανακοπή	π.χ. μεταβολές στην πίεση αίματος, μεταβολές ΗΚΓ	
Απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών: αφυδάτωση, ολιγουρία έως νεφρική ανεπάρκεια	πχ υποκαλιαιμία, υπερνατριαιμία, υπονατριαιμία, αλλαγή στη νεφρική λειτουργία	ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών
Μειωμένος μεταβολισμός γλυκόζης, κέτωση	Υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία (κυρίως σε παιδιά) Αύξηση επιπέδων κετονών	
Εμβοές ώτων κώφωση		
Γαστρεντερικό: αιμορραγία		
<u>Αιμοποιητικό:</u> αναστολή των αιμοπεταλίων έως διαταραχές την πήξη του αίματος	Παράταση INR, υποπροθρομβιναιμία	
<u>Κεντρικό νευρικό:</u> τοξική εγκεφαλοπάθεια και καταστολή ΚΝΣ με συμπτώματα που κυμαίνονται από λήθαργο, σύγχυση έως κώμα και		

σπασμούς		
----------	--	--

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ως σαλικυλικό, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ανήκει στην ομάδα των όξινων μη στεροειδών αναλγητικών/αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Ως εστέρας του σαλικυλικού οξέος, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι ουσία με αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Ο τρόπος δράσης που περιγράφεται, περιλαμβάνει αναστολή της κυκλοοξυγενάσης και κατά συνέπεια αναστολή των προστανοϊδών: προσταγλανδίνη E₂, προσταγλανδίνη I₂ και θρομβοξάνη A₂.

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει έντονη ανασταλτική δράση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η μη αναστρέψιμη αναστολή της κυκλοοξυγενάσης είναι ιδιαίτερα έντονη στα αιμοπετάλια, επειδή αυτά δεν μπορούν να επανασυνθέσουν το εν λόγω ένζυμο. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ θεωρείται, ότι έχει και άλλες ανασταλτικές δράσεις στα αιμοπετάλια.

Βάσει πειραματικών δεδομένων, η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει τη δράση της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, όταν γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση. Σε μια μελέτη, κατά την χορήγηση μονής δόσης ιβουπροφαίνης 400 mg, 8 ώρες πριν ή 30 λεπτά μετά την ταχεία αποδέσμευση ασπιρίνης δόσης 81 mg, παρουσιάστηκε μειωμένη δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον σχηματισμό θρομβοξάνης ή στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Εντούτοις, οι περιορισμοί αυτών των δεδομένων και οι αβεβαιότητες αναφορικά με την εξαγωγή συμπερασμάτων από τα ex vivo δεδομένα σε κλινικές περιπτώσεις, υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης και καμία κλινικώς σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή από την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απορρόφηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος πραγματοποιείται ταχέως και πλήρως μετά τη χορήγησή του από το στόμα, ανάλογα με τη μορφή του φαρμάκου. Μετά τη λήψη μορφών ταχείας αποδέσμευσης, τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 0,2-2 ώρες.

Κατά τη διάρκεια της απορρόφησης και μετά από αυτήν, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μετατρέπεται στον κυριότερο μεταβολίτη του, το σαλικυλικό οξύ. Η ακετυλομάδα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος αρχίζει να διαχωρίζεται υδρολυτικά ακόμη και κατά τη διάρκεια της

διέλευσης από τον γαστρεντερικό βλεννογόνο, αλλά η διεργασία αυτή λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ.

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του ορού στον άνθρωπο εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Έχει βρεθεί ποσοστό που ανέρχεται στο 66-98% (του σαλικυλικού οξέος).

Μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ είναι ανιχνεύσιμο στο εγκεφαλικό, στο νωτιαίο και στο αρθρικό υγρό. Το σαλικυλικό οξύ διέρχεται τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Η κινητική της απέκκρισης του σαλικυλικού οξέος είναι δόσοεξαρτώμενη, καθώς ο μεταβολισμός περιορίζεται από τη δυναμικότητα των ηπατικών ενζύμων. Ο χρόνος ημιζωής κυμαίνεται από 2 έως 3 ώρες μετά από χαμηλές δόσεις μέχρι περίπου 12 ώρες μετά από τις συνηθισμένες αναλγητικές δόσεις.

Οι κυριότεροι μεταβολίτες είναι το συνεζευγμένο προϊόν του σαλικυλικού οξέος με γλυκίνη (σαλικυλοακετύλιο), οι γλυκουρονικοί αιθέρες και εστέρες του σαλικυλικού οξέος (γλυκουρονική σαλικυλική φαινόλη και γλυκουρονικό σαλικυλοακετύλιο), καθώς και το γεντισικό οξύ και το συνεζευγμένο του προϊόν με γλυκίνη. Το σαλικυλικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς

5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Οξεία Τοξικότητα

Η οξεία λήψη δόσεων >10g ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε ενήλικες και >4g σε παιδιά μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα από 300-350μg σαλικυλικού οξέος/ml μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικά συμπτώματα και συγκεντρώσεις από 400-500μg σαλικυλικού οξέος/ml οδηγούν σε κωματώδεις έως θανατηφόρες καταστάσεις.

Χρόνια τοξικότητα

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ο μεταβολίτης του το σαλικυλικό οξύ έχουν τοπική ερεθιστική δράση στους βλεννογόνους.

Εφόσον υπάρχουν έλκη στο γαστρεντερικό σύστημα, η αυξημένη τάση για αιμάτωση δημιουργεί κίνδυνο αιμορραγίας. Σε μελέτες σε ζώα αναφέρεται επίσης νεφρική βλάβη μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων.

Μετάλλαξη-Καρκινογένεση

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ έχει επαρκώς εξετασθεί για μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση. Δεν έχει βρεθεί καμία ένδειξη πιθανής μεταλλαξιογόνου ή καρκινογόνου δράσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Αναφέρεται ότι τα σαλικυλικά έχουν τερατογόνο δράση σε ορισμένα είδη ζώων. Έχουν αναφερθεί διαταραχές στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, εμβρυοτοξικά αποτελέσματα και διαταραχές

στην ικανότητα εκμάθησης στους απογόνους μετά από προγεννητική έκθεση.

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στον άνθρωπο βλέπε παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

6.2. Ασυμβατότητες

Καμία

6.3. Διάρκεια ζωής

6.4. Ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση

6.5. Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

6.6. Οδηγίες για τη χορήγηση

6.7. Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας

Τρόπος διάθεσης

Με ιατρική συνταγή Όλες οι περιεκτικότητες των γαστροανθεκτικών φαρμακοτεχνικών μορφών ή μορφών τροποποιημένης αποδέσμευσης καθώς και όλες οι φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης σε περιεκτικότητα άνω των 500 mg

Χωρίς ιατρική συνταγή όλες οι περιεκτικότητες των μορφών άμεσης αποδέσμευσης έως και την περιεκτικότητα των 500mg

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ.64517/06/16-4-2007

Κοινοποίηση:

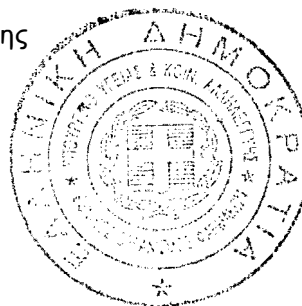
Ετ. : UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ΑΒΕΕ
14 ΧΛΜ. ΕΘΝ.ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΛΑΜΙΑΣ
14564 Κ. ΚΗΦΙΣΙΑ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

Αποδέκτες για ενέργεια :

- Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
- ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Η ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΠΑΠΑΡΑ

3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/νση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6,
6. Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
13. ΣΦΕΕ
Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι Αττικής
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
15. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατσίου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ
16. Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
3. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου