CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etopiryna Extra, 250 mg + 200 mg + 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 250 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*), 200 mg paracetamolu (*Paracetamolum*), 50 mg kofeiny (*Coffeinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: olej rycynowy uwodorniony.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Tabletki podłużne, koloru białego do żółtego, obustronnie wypukłe

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bóle głowy, w szczególności bóle migrenowe, oraz inne bóle o umiarkowanym nasileniu, zwłaszcza pochodzenia zapalnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 16 lat: 1-2 tabletki 3 razy na dobę.
Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu.
Nie należy stosować dawki większej niż 6 tabletek (1,5 g kwasu acetylosalicylowego, 1,2 g paracetamolu i 0,3 g kofeiny) na dobę.
Produkt leczniczy przeznaczony do doraźnego stosowania.
Bez konsultacji z lekarzem pacjent nie powinien stosować produktu dłużej niż 3 dni.
Jeżeli objawy utrzymują się lub nasilają lub jeśli wystąpią nowe objawy, należy skontaktować się z lekarzem.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Produkt należy przyjmować doustnie, popijając obficie wodą. Zaleca się stosowanie leku po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji, w tym do 20% u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą pokrzywką. Objawy nadwrażliwości (pokrzywka, a nawet wstrząs) mogą wystąpić w ciągu 3 godzin od przyjęcia kwasu acetylosalicylowego.

Nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, przebiegająca z objawami, takimi jak: skurcz oskrzeli, nieżyt nosa, pokrzywka, wstrząs.

Astma oskrzelowa, przewlekłe choroby układu oddechowego, gorączka sienna lub obrzęk błony

śluzowej nosa, gdyż pacjenci z tymi chorobami mogą reagować na niesteroidowe leki przeciwzapalne napadami astmy, ograniczonym obrzękiem skóry i błony śluzowej (obrzęk naczynioruchowy) lub pokrzywką częściej niż inni pacjenci.

Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy oraz stany zapalne lub krwawienia z przewodu pokarmowego (może dojść do wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub uczynnienia choroby wrzodowej).

Ciężka niewydolność wątroby lub nerek.

Choroba alkoholowa.

Ciężka niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca.

Bezsenność.

Zaburzenia krzepnięcia krwi (np. hemofilia, małopłytkowość) oraz jednoczesne leczenie środkami przeciwzakrzepowymi (np. pochodne kumaryny, heparyna).

Niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.

Jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach 15 mg tygodniowo lub większych, ze względu na mielotoksyczność (patrz punkt 4.5).

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, zwłaszcza w przebiegu infekcji wirusowych, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a.

W okresie ciąży i karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Przyjmowanie produktu w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.
- Kwas acetylosalicylowy może wywołać atak astmy u nadwrażliwych pacjentów.
- Bardzo rzadko po przyjęciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, które mogą być śmiertelne jak zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie produktu należy przerwać po pojawieniu się pierwszych zmian na skórze jak wysypka, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.
- Pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit, zaburzeniami krzepnięcia krwi, astmą lub chorobą alergiczną w wywiadzie powinni skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.
- Pacjenci w podeszłym wieku. Wraz z wiekiem wzrasta częstotliwość występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla NLPZ, zwłaszcza krwawienia wewnątrzjelitowego i perforacji jelit, które mogą być śmiertelne.
- Produktu nie należy stosować u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe z grupy pochodnych sulfonylomocznika, ze względu na ryzyko nasilenia działania hipoglikemizującego, oraz u chorych przyjmujących leki przeciw dnie moczanowej.
- Ponieważ kwas acetylosalicylowy i jego metabolity wydalają się z moczem, istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i z przewlekłą niewydolnością nerek.
- U pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, z układowym toczniem rumieniowatym, ze współistniejącym uszkodzeniem wątroby zwiększa się toksyczność salicylanów; u tych pacjentów należy wykonać próby czynnościowe wątroby.
- Produkt stosować ostrożnie u pacjentów z hipoprotrombinemią w wywiadzie, niedoborem witaminy K, trombocytopenią, ciężkim uszkodzeniem nerek i leczonych produktami działającymi przeciwzakrzepowo.

- Kwas acetylosalicylowy należy odstawić na 5-7 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym, z uwagi na zmniejszenie krzepliwości krwi i zwiększone ryzyko krwawienia.
- Zachować ostrożność podczas stosowania z metotreksatem w dawkach mniejszych niż 15 mg na tydzień, ze względu na nasilenie toksycznego działania metotreksatu na szpik kostny. Jednoczesne stosowanie z metotreksatem w dawkach większych niż 15 mg na tydzień jest przeciwwskazane.
- Ostrożnie stosować w przypadku: krwotoków macicznych, nadmiernego krwawienia miesiączkowego, stosowania wewnątrzmacicznej wkładki antykoncepcyjnej, dny, skazy moczanowej, nadciśnienia oraz niewydolności serca u pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym.
- Podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym nie należy spożywać alkoholu, ponieważ istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na przewód pokarmowy oraz zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Szczególnie ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u pacjentów głodzonych i regularnie spożywających alkohol.
- U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować mniejsze dawki i zwiększyć odstępy między kolejnymi dawkami kwasu acetylosalicylowego. U pacjentów tych częściej występuje podrażnienie błony śluzowej żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego. Może się również zmienić farmakokinetyka kwasu acetylosalicylowego.
- Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu leczenia.
- Ze względu na ryzyko przedawkowania nie należy stosować produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol i (lub) kwas acetylosalicylowy i (lub) kofeinę. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Etopiryna Extra z NLPZ w tym z lekami hamującymi cyklooksygenazę.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) niewydolnością serca, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki.
- Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów pobudzonych psychoruchowo.
- Jednoczesne, długotrwałe stosowanie paracetamolu oraz kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach zwiększa ryzyko wystąpienia nefropatii analgetycznej.
- Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych. Stosowanie paracetamolu może być przyczyną niemiarodajnych wyników w testach określających stężenie kwasu moczowego (metoda z kwasem fosforowolframowym) oraz stężenia cukru we krwi (metoda oksydaza-peroksydaza).
- Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Produkt zawiera olej rycynowy uwodorniony, który może powodować niestrawność i biegunkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE): produkt może zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Acetazolamid: kwas acetylosalicylowy może w znacznym stopniu zwiększać stężenie, a tym samym toksyczność acetazolamidu.

Leki przeciwzakrzepowe (np. heparyna, warfaryna): regularne przyjmowanie paracetamolu może nasilać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny lub innych leków z grupy kumaryny powodując

ryzyko wystąpienia krwawień. Dawki przyjmowane sporadycznie nie wywierają takiego działania. Kwas acetylosalicylowy może wypierać warfarynę z połączeń białkowych, prowadząc do wydłużenia czasu protrombinowego i czasu krwawienia.
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z lekami przeciwzakrzepowymi może spowodować nasilenie działania przeciwzakrzepowego, zwiększając tym samym ryzyko krwawienia.

Leki przeciwpadaczkowe: kwas acetylosalicylowy nasila działanie toksyczne kwasu walproinowego, zaś kwas walproinowy nasila działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego.

Leki moczopędne: produkt może zmniejszyć skuteczność leków moczopędnych oraz nasilać ototoksyczność furosemidu. Probenecyd może wpływać na farmakokinetykę paracetamolu.

Metotreksat: kwas acetylosalicylowy nasila toksyczne działanie metotreksatu na szpik kostny. Stosowanie produktu jednocześnie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych jest przeciwwskazane.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): jednoczesne stosowanie salicylanów i innych NLPZ nie jest zalecane, ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Glikokortykosteroidy stosowane układowo: z wyjątkiem hydrokortyzonu jako terapii zastępczej w chorobie Addisona, podawane jednocześnie z salicylanami, zwiększają ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawienia z przewodu pokarmowego oraz zmniejszają stężenie salicylanów w osoczu w trakcie leczenia, zaś po jego zakończeniu zwiększają ryzyko przedawkowania salicylanów.

Leki przeciwcukrzycowe: produkt może nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Produktu leczniczego nie należy stosować jednocześnie z pochodnymi sulfonylomocznika.

Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego (np. probenecyd, sulfinpirazon): salicylany osłabiają działanie leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego. Produktu leczniczego nie należy stosować jednocześnie z lekami przeciw dnie.

Digoksyna: produkt może nasilać działanie digoksyny.

Leki trombolityczne: łączne podawanie kwasu acetylosalicylowego i leków trombolitycznych, takich jak streptokinaza i alteplaza może zwiększać ryzyko powikłań u pacjentów w podeszłym wieku, po wylewie krwi do mózgu.

Alkohol: alkohol zwiększa częstość i nasilenie krwawień z przewodu pokarmowego spowodowanych przez kwas acetylosalicylowy oraz zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby przez paracetamol.
W trakcie leczenia nie należy spożywać alkoholu.

Flukloksacylina: należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Leki nasenne lub przeciwpadaczkowe, takie jak: fenobarbital, fenytoina, karbamazepina oraz ryfampicyna: jednoczesne stosowanie paracetamolu z tymi lekami może prowadzić do uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania paracetamolu w dawkach zalecanych.

Metoklopramid i domperydon: zwiększają wchłanianie i tym samym toksyczność paracetamolu. Należy unikać jednoczesnego stosowania.

Kolestyramina: zmniejsza wchłanianie paracetamolu. W celu uzyskania maksymalnego działania przeciwbólowego paracetamolu, należy unikać stosowania kolestyraminy w ciągu godziny od jego

przyjęcia.

Chloramfenikol: paracetamol zwiększa stężenie chloramfenikolu w osoczu i jego toksyczność.

Leki modyfikujące opróżnianie żołądka: stosowane równocześnie z paracetamolem mogą wpłynąć na jego wchłanianie.

Zydowudyna: Łączne podawanie paracetamolu z zydowudyną może powodować neutropenię i hepatotoksyczność.

Doustne środki antykoncepcyjne, cymetydyna i disulfiram: zwalniają metabolizm i (lub) wydalanie kofeiny.

Barbiturany: przyspieszają metabolizm kofeiny.

Analeptyki i ergotamina: produkt może nasilać działanie innych analeptyków i ergotaminy.

Agoniści receptorów adrenergicznych: stosowane równocześnie z kofeiną mogą powodować tachykardię, dodatkową stymulację OUN i inne działanie toksyczne.

Meksyletyna, cyprofloksacyna, enoksacyna: mogą zmniejszać eliminację kofeiny i nasilać jej działania niepożądane.

Teofilina: kofeina może zwiększać stężenie teofiliny w osoczu.

Inhibitory MAO: ze względu na działanie sympatykomimetyczne, duże dawki kofeiny mogą nasilać działania niepożądane inhibitorów MAO.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Kwas acetylosalicylowy
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 mg na dobę do 500 mg na dobę
Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania dawek powyżej 100 mg na dobę do 500 mg na dobę 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 oraz płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad serca oraz wad przewodu pokarmowego, związane ze stosowaniem inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnych tygodniach ciąży.
Bezwzględne ryzyko występowania wad układu sercowo-naczyniowego zwiększało się w tych badaniach z wartości <1% do prawie 1,5%. Prawdopodobnie ryzyko występowania powyższych wad wrodzonych zwiększa się wraz ze stosowaniem większych dawek produktu, a także z wydłużaniem okresu leczenia.
U zwierząt po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn zaobserwowano zwiększone ryzyko obumarcia zapłodnionego jaja w okresie przed i po zagnieżdżeniu się w macicy oraz zwiększone ryzyko obumarcia zarodka lub płodu. Ponadto, u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie kwasu acetylosalicylowego może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle jest odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustępowała po zaprzestaniu leczenia. W związku z tym, nie należy podawać kwasu acetylosalicylowego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.
Jeśli kwas acetylosalicylowy jest stosowany u kobiet planujących ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy stosować możliwie jak najmniejszą dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. Należy rozważyć prenatalne monitorowanie w kierunku małowodzia oraz zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na kwas acetylosalicylowy przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania kwasu acetylosalicylowego.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wywołać u płodu:
- toksyczne działanie na płuca i serce (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenie czynności nerek (patrz powyżej);

pod koniec ciąży u matki i noworodka:
- wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwpłytkowe, które może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnieniem lub przedłużeniem porodu.

W związku z tym kwas acetylosalicylowy w dawkach większych niż 100 mg na dobę jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). Dawki do 100 mg na dobę włącznie mogą być stosowane wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Karmienie piersią
Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brak danych dotyczących działań niepożądanych mających wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwania maszyn i sprawność psychofizyczną.

4.8 Działania niepożądane

Po zastosowaniu **kwasu acetylosalicylowego** mogą wystąpić następujące objawy niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Małopłytkowość, niedokrwistość wskutek mikrokrwawień z przewodu pokarmowego, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej, leukopenia, agranulocytoza, eozynopenia, zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia, wydłużenie czasu protrombinowego.

Zaburzenia układu immunologicznego
Reakcje nadwrażliwości: wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji, u 4% chorych na astmę oskrzelową oraz u 20% chorych przewlekłą pokrzywkę. Objawy nadwrażliwości takie jak pokrzywka, a nawet wstrząs mogą wystąpić w ciągu 3 godzin od chwili przyjęcia produktu.

Zaburzenia oka
Zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika
Szumy uszne, zaburzenia słuchu, zawroty głowy, odwracalna utrata słuchu.
Szumy i dzwonienie w uszach są pierwszymi objawami zatrucia salicylanami.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe
W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Obrzęk płuc pochodzenia pozasercowego (występuje głównie w przewlekłym lub ostrym zatruciu).
Skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit
Niestrawność, zgaga, uczucie pełności w nadbrzuszu, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, krwawienia z przewodu pokarmowego, uszkodzenie błony śluzowej żołądka, uczynnienie choroby wrzodowej, perforacje.
Owrzodzenie żołądka występuje u 15% pacjentów długotrwale przyjmujących kwas acetylosalicylowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Białkomocz, obecność leukocytów i erytrocytów w moczu, nefropatia z martwicą brodawek nerkowych, śródmiąższowe zapalenie nerek.
W przypadku przedawkowania: znaczne obniżenie klirensu kreatyniny lub ostra martwica kanalików nerkowych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Ogniskowa martwica komórek wątrobowych, tkliwość i powiększenie wątroby, szczególnie u pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczniem rumieniowatym układowym, gorączką reumatyczną lub chorobą wątroby w wywiadzie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Wykwity skórne różnego rodzaju, rzadko pęcherze lub plamica.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Gorączka.

Działania niepożądane **paracetamolu** są rzadkie. Mogą wystąpić:

Zaburzenia układu immunologicznego
Skórne odczyny alergiczne, takie jak: świąd, wysypka, pokrzywka, rumień, zespół Stevensa-Johnsona, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową - częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Skurcz oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Zaburzenia żołądka i jelit
Nudności, wymioty, pieczenie w nadbrzuszu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Zaburzenia czynności wątroby lub jej uszkodzenie, żółtaczka, zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Bardzo rzadko: agranulocytoza, methemoglobinemia oraz trombocytopenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową
U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

Działaniami niepożądanymi spowodowanymi przez **kofeinę** mogą być:

Zaburzenia układu nerwowego
Ból głowy, bezsenność.

Zaburzenia serca
Tachykardia.

Zaburzenia żołądka i jelit
Biegunka, nudności, wymioty.

Kofeina może spowodować uzależnienie u osób szczególnie na nią podatnych oraz wywołać efekt odstawienia po zakończeniu terapii.

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

Kwas acetylosalicylowy
Pierwszymi objawami zatrucia kwasem acetylosalicylowym są nudności, wymioty, szumy uszne i przyspieszenie oddechu. Obserwowano również inne objawy, takie jak: utrata słuchu, zaburzenia widzenia, bóle głowy, pobudzenie ruchowe, senność i śpiączkę, drgawki, hipertermię. U dzieci najczęstszymi objawami przedawkowania są hiperwentylacja, zmiany behawioralne, zawroty głowy i senność. W ciężkich zatruciach występują poważne zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej (kwasica metaboliczna i odwodnienie).
Łagodne lub średnio ciężkie objawy toksyczne występują po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 150-300 mg/kg mc. Ciężkie objawy zatrucia występują po dawce 300-500 mg/kg mc.

Potencjalnie śmiertelna dawka kwasu acetylosalicylowego jest większa niż 500 mg/kg mc.
Zgon w przebiegu zatrucia kwasem acetylosalicylowym obserwowano po przyjęciu przez osoby dorosłe jednorazowej dawki leku wynoszącej od 10 do 30 g. Opisano również przypadek pacjenta, który przeżył po przyjęciu 130 g kwasu acetylosalicylowego.

Leczenie przedawkowania:
Nie ma specyficznej odtrutki na kwas acetylosalicylowy.
W razie zatrucia kwasem acetylosalicylowym należy:

- Sprowokować wymioty i płukać żołądek (w celu zmniejszenia wchłaniania leku). Takie postępowanie jest skuteczne w czasie 3-4 godzin po przyjęciu leku, a w razie zatrucia bardzo dużą dawką leku nawet do 10 godzin.
- Podać węgiel aktywny w postaci wodnej zawiesiny (w dawce 50-100 g u osób dorosłych i 30-60 g u dzieci), aby zmniejszyć wchłanianie kwasu acetylosalicylowego.
- Pacjentom u których podejrzewa się zażycie większej dawki kwasu acetylosalicylowego niż 125 mg/kg masy ciała powinno się wykonywać co 2 godziny pomiar stężenia salicylanów w osoczu. W razie potrzeby podać kolejną dawkę węgla aktywnego.
- W przypadku hipertermii należy obniżyć temperaturę ciała przez utrzymywanie niskiej temperatury otoczenia oraz zastosowanie chłodnych okładów.
- Należy ściśle monitorować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i szybko je wyrównywać.
- W celu przyspieszenia wydalania kwasu acetylosalicylowego przez nerki oraz w leczeniu kwasicy należy podać dożylnie wodorowęglan sodowy. Należy utrzymywać pH moczu w granicach 7,0-7,5.
- W bardzo ciężkich zatruciach, gdy nie udaje się wyrównać zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej leczeniem zachowawczym oraz w przypadkach współwystępującej niewydolności nerek należy zastosować hemodializę lub dializę otrzewnową. Dializa skutecznie usuwa kwas acetylosalicylowy z organizmu oraz ułatwia wyrównanie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej.
- W przypadkach wydłużenia się czasu protrombinowego podaje się witaminę K.
- Nie należy stosować leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, np. barbituranów, z uwagi na możliwość wystąpienia kwasicy oddechowej i śpiączki.
- Pacjentom z zaburzeniami oddechu należy zapewnić dopływ świeżego powietrza, podać tlen. Jeśli konieczne, wykonać intubację wewnątrztchawiczą i zastosować oddech wspomagany.
- W przypadku wstrząsu zastosować typowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

Paracetamol
Przypadkowe lub zamierzone przedawkowanie paracetamolu może spowodować w ciągu kilku do kilkunastu godzin objawy takie jak nudności, wymioty, nadmierna potliwość, senność i ogólne osłabienie. Objawy te mogą ustąpić następnego dnia, pomimo że zaczyna się rozwijać uszkodzenie wątroby, które następnie daje o sobie znać rozpieraniem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Leczenie przedawkowania:
Jeśli od zażycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina, podać doustnie 60-100 g węgla aktywnego, najlepiej rozmieszanego z wodą i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Wiarygodnej oceny ciężkości zatrucia dostarcza oznaczenie paracetamolu we krwi.
Wartość stężenia w stosunku do czasu jaki upłynął od zażycia paracetamolu jest wartościową wskazówką, czy i jak intensywnie prowadzić leczenie odtrutkami. Jeśli takiego badania nie można wykonać a prawdopodobna dawka paracetamolu była duża, należy wdrożyć bardzo intensywne leczenie odtrutkami: podając co najmniej 2,5 g metioniny i kontynuować (już w szpitalu) leczenie acetylocysteiną lub (i) metioniną, które są szczególnie skuteczne w pierwszych 10-12 godzinach od zatrucia. Leczenie zatrucia paracetamolem musi odbywać się w szpitalu, w warunkach intensywnej terapii.

Kofeina
Objawami przedawkowania kofeiny są: bezsenność, zmęczenie, drżenie mięśni, majaczenie, tachykardia, skurcze dodatkowe, drgawki. Brak specyficznej odtrutki. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kwas acetylosalicylowy w połączeniach z innymi lekami (z wyjątkiem psycholeptyków), kod ATC: N02BA51

Etopiryna Extra jest produktem złożonym z kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu i kofeiny.
Kwas acetylosalicylowy działa przeciwbólowo, przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo.
Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn - prostaglandyny E_2 (PGE_2), prostaglandyny I_2 (PGI_2) oraz tromboksanu A_2 - na skutek zahamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (hamowanie aktywności COX-1 i (lub) COX-2). Związki te indukują proces zapalny przez działanie leukotaktyczne, zwiększoną przepuszczalność naczyń, powstawanie obrzęku, zwiększenie wrażliwości receptorów bólu na działanie neuroprzekaźników (serotoniny, bradykininy, acetylocholiny).
Kwas acetylosalicylowy hamuje również agregację płytek krwi.

Paracetamol działa przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Hamuje biosyntezę prostaglandyn poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego w ośrodkowym układzie nerwowym.
W niewielkim stopniu hamuje obwodowo enzym cyklooksygenazę, nie powodując uszkodzenia błony śluzowej żołądka. Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi.

Kofeina jest analeptykiem, pobudza ośrodek oddechowy i naczynioruchowy. Nasila działanie przeciwbólowe kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Kwas acetylosalicylowy wchłania się z przewodu pokarmowego w 80-100%.
Przyjmowanie produktu wraz z pokarmem może zmniejszać dostępność biologiczną kwasu acetylosalicylowego podawanego w formie konwencjonalnych tabletek, może przedłużyć jego wchłanianie.
W rzeczywistości dostępność biologiczna kwasu acetylosalicylowego jest mniejsza, ponieważ lek jest częściowo hydrolizowany w śluzówce przewodu pokarmowego podczas wchłaniania i podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.
Działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe następuje, jeśli stężenie kwasu acetylosalicylowego w surowicy wynosi 30-100 μg/ml.
Działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe kwasu acetylosalicylowego stosowanego w formie tabletek rozpoczyna się po 30 minutach od chwili zastosowania, osiągając maksimum po 40-60 minutach. Po zastosowaniu pojedynczej dawki utrzymuje się przez 3-6 godzin.

Paracetamol po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego osiągając maksymalne stężenie w czasie od 10 minut do 2 godzin. Szybkość wchłaniania zmniejsza się w przypadku przyjmowania paracetamolu wraz z posiłkiem.

Kofeina szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, stężenie maksymalne występuje po 15-45 minutach; okres półtrwania w surowicy wynosi od 3 do 7 godzin.

Dystrybucja
Kwas acetylosalicylowy szybko i w znacznym stopniu rozmieszcza się w większości tkanek i płynów ustrojowych.

Objętość dystrybucji kwasu acetylosalicylowego w stężeniu terapeutycznym wynosi około 0,15-0,2 l/kg/mc. i zwiększa się wraz ze wzrostem jego stężenia w surowicy.
Około 33% niezhydrolizowanego leku wiąże się z białkami, jeśli stężenie w surowicy wynosi 120 μg/ml.
Stopień wiązania leku z białkami zależy od stężenia albumin; u zdrowych osobników zmniejsza się wraz z obniżeniem się tego stężenia.
W niewydolności nerek, w ciąży i u noworodków wiązanie się kwasu acetylosalicylowego z białkami osocza zmniejsza się nie tylko z powodu hipoalbuminemii, ale także wskutek kumulowania się czynników endogennych, które wypierają lek z wiązań z białkami.

Paracetamol w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

Kofeina łatwo przenika do wszystkich narządów i tkanek. Przenika do mleka kobiecego, płynu mózgowo-rdzeniowego, przekracza barierę łożyska. W około 10%-30% wiąże się z białkami surowicy krwi.

Metabolizm
Kwas acetylosalicylowy jest częściowo metabolizowany podczas wchłaniania. Proces ten zachodzi pod wpływem esterazy, głównie w wątrobie, ale także w surowicy krwi, erytrocytach i w mazi stawowej (w mazi stawowej postępuje znacznie wolniej niż w innych tkankach, prawdopodobnie ze względu na mniejszą aktywność esterazy).
Salicylany sprzęgają się głównie z glicyną do kwasu salicylurowego i z kwasem glukuronowym do glukuronianu salicylo-fenolowego i salicylo-acylowego; tylko niewielka ich część ulega hydroksylacji do kwasu gentyzynowego, kwasu 2,3-dwuhydroksybenzoesowego i 2,3,5-trójhydroksybenzoesowego.
U kobiet proces hydroksylacji zachodzi wolniej (niższy poziom esterazy w surowicy krwi).

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym.

Kofeina metabolizowana jest w wątrobie na drodze demetylacji, acetylacji i utleniania, m.in. do 1-metyloksantyny, 7-metyloksantyny, kwasu 1-metylomoczowego.

Eliminacja
$T_{0,5}$ eliminacji kwasu acetylosalicylowego w osoczu wynosi około 1 godziny.
W przeciwieństwie do innych salicylanów, niezhydrolizowany kwas acetylosalicylowy nie kumuluje się w surowicy krwi po wielokrotnym podaniu.
Tylko około 1% doustnej dawki kwasu acetylosalicylowego wydala się z moczem jako niezhydrolizowany lek, pozostała część wydala się z moczem w postaci salicylanów i ich metabolitów. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek 80-100% pojedynczej dawki leku wydala się z moczem w ciągu 24-72 godzin.

Wydalanie paracetamolu odbywa się przez nerki. Z moczem wydalany jest w około 95% w postaci metabolitów, a około 5% w postaci niezmienionej. Biologiczny okres półtrwania wynosi od 1 do 3 godzin i może wydłużyć się u pacjentów ze schorzeniami wątroby lub po przedawkowaniu.

Kofeina i jej metabolity wydalane są przez nerki z moczem.
$T_{0,5}$ eliminacji kofeiny u dorosłych wynosi 3 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości mutagenne i zdolność do pobudzania wzrostu guzów
Kwas acetylosalicylowy podawany szczurom przez 68 tygodni w ilości 0,5% karmy, nie działał rakotwórczo. W teście Amesa kwas acetylosalicylowy nie działał mutagennie, jednak w hodowli fibroblastów ludzkich powodował aberracje chromosomalne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
W badaniach na zwierzętach kwas acetylosalicylowy wykazywał działanie teratogenne. Opisywano

zaburzenia zagnieżdżenia się jaja, działanie embrio- i fetotoksyczne oraz trudności w uczeniu się u potomstwa, jeżeli lek został zastosowany przed porodem.
Kwas acetylosalicylowy hamował owulację u szczurów.
Badania związane ze stosowaniem u ludzi, patrz punkt 4.6.

Toksyczność po podaniu jednorazowym
Ostre zatrucie kończące się zgonem może wystąpić po przyjęciu jednej dawki większej niż 10 g kwasu acetylosalicylowego u osób dorosłych i większej niż 4 g u dzieci.
Stężenia kwasu salicylowego w osoczu od 300 do 350 µg/ml mogą wywołać objawy zatrucia, a stężenia od około 400 do 500 µg/ml mogą prowadzić do stanów śpiączki kończących się zgonem.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym
Kwas acetylosalicylowy oraz jego metabolity wywierają działanie miejscowo drażniące na błony śluzowe.
Jeżeli w obrębie przewodu pokarmowego występują wrzody, zwiększona możliwość krwawienia stwarza ryzyko poważnego krwotoku. Poza tymi działaniami niepożądanymi opisano również uszkodzenie nerek u zwierząt, u których przewlekle i doraźnie stosowano duże dawki kwasu acetylosalicylowego.

Brak danych klinicznych dotyczących mutagenności, teratogenności i rakotwórczości paracetamolu u ludzi.

Dawka toksyczna kofeiny dla dorosłych jest większa niż 1 g.
Dawka śmiertelna kofeiny po podaniu doustnym dla dorosłych wynosi 5-20 g.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Olej rycynowy uwodorniony
Tlenek glinu, prażony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 lub 20 tabletek w blistrze Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21230

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.05.2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO