



יוני 2021

רופא/ה נכבד/ה,  
רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:  
**Aspirin 500**  
**אספירין 500**  
Tablets  
Acetylsalicylic acid 500 mg

אנו מבקשים להודיעכם שהעלון לרופא והעלון לצרכן של התכשירים עודכנו.

התוויות מאושרות:

Pain relief, fever reduction.

בהודעה זו כלולים העידכונים המהותיים בלבד. בפירוט שלהלן מופיע, מתוך כל פרק ששונה בעלוני, רק המידע שהתעדכן. תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון. מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה.

#### העדכונים בעלון לרופא

#### 4.2 Posology, method and duration of administration

Patients with hepatic impairment

Acetylsalicylic acid should be used with caution in patients with hepatic impairment (see section 4.4).

Patients with renal impairment

Acetylsalicylic acid should be used with caution in patients with renal impairment (see section 4.4).

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

- In patients with severe glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: acetylsalicylic acid may induce haemolysis or haemolytic anaemia. Factors that can increase the risk of haemolysis include high dosage, fever ~~and~~ or acute infection.

What other precautions must be taken?

Habitual use of analgesics can lead to permanent kidney damage with the risk of renal failure (analgesic nephropathy). The risk ~~increases significantly~~ is particularly high when several different analgesics are taken concomitantly.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

During the third trimester of pregnancy, exposure to prostaglandin synthesis inhibitors is associated with the following risks:

- For the foetus:
  - Cardiopulmonary toxicity (with premature closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypertension)
  - Use of NSAIDs, including Aspirin 500, at about 20 weeks gestation or later in pregnancy may cause foetal renal dysfunction, which may progress to renal failure with oligohydramnios. These adverse outcomes are seen, on average,



after days to weeks of treatment, although oligohydramnios has been infrequently reported as soon as 48 hours after NSAID initiation. Oligohydramnios is often, but not always, reversible with treatment discontinuation. Complications of prolonged oligohydramnios may, for example, include limb contractures and delayed lung maturation. In some postmarketing cases of impaired neonatal renal function, invasive procedures such as exchange transfusion or dialysis were required.

If NSAID treatment is necessary between about 20 weeks and 30 weeks gestation, limit Aspirin 500 use to the lowest effective dose and shortest duration possible. Consider ultrasound monitoring of amniotic fluid if Aspirin 500 treatment extends at the full therapeutic dose beyond 5 days. Discontinue Aspirin 500 if oligohydramnios occurs and follow up according to clinical practice.

...

#### Fertility:

There is evidence that drugs that inhibit cyclooxygenase/prostaglandin synthesis can have an effect on ovulation and may impair female fertility by affecting ovulation. This effect is reversible on discontinuation of treatment.

#### Lactation:

Acetylsalicylic acid and its metabolites pass into breast milk in small quantities. Adverse effects on infants have not been reported to date. It is therefore not necessary to interrupt breast-feeding due to occasional use at the recommended dosage. Nonetheless, in the case of use for extended use periods or consumption of high doses, ~~the infant should be weaned~~ breastfeeding should be stopped.

### **4.8. Undesirable effects**

#### **Gastrointestinal disorders:**

*Not known:*

- In the event of prior damage to the intestinal mucosa, multiple membranes can form in the intestinal lumen, which may result in subsequent stenosis (particularly with long-term treatment).

#### **Immune system disorders:**

*Rare:*

Possible symptoms are: ~~Hypotension~~ Drop in blood pressure, dyspnoea attacks, rhinitis, nasal congestion, anaphylactic shock ~~and~~ or angio-oedema.

### **4.9 Overdose**

~~Overdose is more likely in elderly patients and, in particular, infants (in whom therapeutic overdose or accidental poisoning can be fatal).~~

#### Symptoms:

*Moderate overdose:*



Tinnitus, impaired hearing, sweating, nausea, vomiting, headache and dizziness have been reported in all cases of overdose and can be eliminated by reducing the dose.

Severe overdose:

Fever, hyperventilation, ketosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis, coma, cardiovascular shock, respiratory failure, severe hypoglycaemia.

Emergency treatment:

- Immediate hospitalisation.
- Gastric lavage and administration of activated carbon, monitoring of the acid-base balance.
- Alkaline diuresis to attain a urine pH of between 7.5 and 8. Increased alkaline diuresis must be considered if the plasma salicylate concentration exceeds 500 mg/L (3.6 mmol/L) in adults or 300 mg/L (2.2 mmol/L) in children.
- Optionally, haemodialysis in cases of severe overdose.
- Fluid loss must be replaced.
- Symptomatic treatment.

Salicylate toxicity can result from chronic, therapeutic overdose or potentially life-threatening acute poisoning (overdose due to inadvertent intake by children up to accidental intoxication).

Chronic salicylate poisoning

**Chronic** salicylate poisoning can be problematic, as the signs and symptoms are non-specific. **Mild** salicylate poisoning generally occurs following repeated intake of high doses (> 100/mg/kg/day over 2 days can be toxic). Symptoms include drowsiness, dizziness, tinnitus, hearing impairment, sweating, nausea and vomiting, headache and confusion and can be controlled by reducing the dose.

Acute salicylate poisoning

The main manifestation of **acute poisoning** is a severe disturbance in the acid-base balance, which can vary with age and the degree of poisoning. The most common sign of acute poisoning in children is metabolic acidosis. The severity of poisoning cannot be estimated from the plasma concentrations alone. The absorption of acetylsalicylic acid may be delayed by slowing of gastric emptying, concretum formation in the stomach or as a result of taking gastro-resistant medicinal products. Tinnitus can occur at plasma levels of 150 to 300 µg/mL. Further severe adverse effects can occur at concentrations over 300 µg/mL.

The pathophysiological effects of salicylate poisoning are complex.

**Mild to moderate poisoning** manifests as nausea, vomiting, tachypnoea, hyperventilation, respiratory alkalosis and diaphoresis.

Signs of **moderate to severe poisoning** include respiratory alkalosis with compensatory metabolic acidosis, hyperpyrexia, impaired glucose metabolism and ketosis, tinnitus,



deafness, gastrointestinal bleeding, respiratory disorders (from hyperventilation up to respiratory arrest), cardiovascular disorders (from arrhythmia up to cardiovascular shock), water and electrolyte disturbances (from dehydration up to kidney failure), haematological disorders (from inhibition of platelet function up to coagulopathy), toxic encephalopathy and CNS depression (from lethargy up to coma and seizures).

Treatment of acetylsalicylic acid poisoning is guided by the extent, severity and clinical symptoms corresponding to standard measures to manage poisoning. The first emergency measures must be to accelerate the excretion of the drug and to restore the electrolyte and acid-base balance.

## 5.2 Pharmacodynamic properties

Acetylsalicylic acid is absorbed rapidly and completely from the gastrointestinal tract following oral administration. During and after absorption acetylsalicylic acid is converted into its main active metabolite, salicylic acid. Peak plasma levels of acetylsalicylic acid and salicylic acid are reached after 10–20 18 - 30 minutes and 0.3 0.72–2 hours, respectively. The given durations depend on the pharmaceutical form.

For Aspirin (500 mg tablets), the active substance acetylsalicylic acid has mean peak plasma concentrations (C<sub>max</sub>) of 5.4 µg/mL; mean time to peak plasma concentrations (T<sub>max</sub>) is 30 min; mean total exposure to acetylsalicylic acid (area under the curve/AUC) is 6.2 µg x h/mL. For salicylic acid, mean peak plasma concentrations (C<sub>max</sub>) are 25.4 µg/mL; mean time to peak plasma concentrations (T<sub>max</sub>) is 2 h; mean total exposure (area under the curve/AUC) is 145 µg x h/mL.

Both acetylsalicylic acid and salicylic acid are extensively bound to plasma proteins and are rapidly distributed throughout the body. Salicylic acid passes into breast milk and crosses the placenta.

~~Salicylic acid is eliminated predominantly by hepatic metabolism. Its metabolites are~~  
Acetylsalicylic acid is converted into its main metabolite, salicylic acid. The acetyl group of the acetylsalicylic acid starts being cleaved by hydrolysis as it passes through the intestinal mucosa. This process takes place primarily in the liver. The metabolites of salicylic acid are salicyluric acid, salicyl phenolic glucuronide, salicyl acyl glucuronide, gentisic acid and gentisuric acid.

The elimination kinetics of salicylic acid are dose-dependent, as metabolism is limited by hepatic enzyme capacity. The elimination half-life therefore varies from 2 to 3 hours after low doses to about 15 hours after high doses. Salicylic acid and its metabolites are excreted primarily via the kidneys.

## 5.3 Preclinical safety data

The preclinical safety profile of acetylsalicylic acid is well documented. In animal studies, salicylates caused kidney damage at high doses but no other organic lesions. Acetylsalicylic acid has been extensively studied for mutagenicity and carcinogenicity. No relevant evidence of a mutagenic or carcinogenic potential has been found.

Salicylates have exhibited teratogenic effects in a number of different animal species (e.g. cardiac and skeletal malformations, gastroschisis). Implantation disorders, embryotoxic and foetotoxic effects and impairment of learning ability in offspring after prenatal salicylate exposure have been described.



## העדכונים בעלון לצרכן

עליך ליטול את התכשיר על פי ההוראות בסעיף המינון בעלון זה. היוועץ ברוקח אם הינך זקוק למידע נוסף. עליך לפנות לרופא במידה ותסמיני המחלה (סימפטומים) מחמירים או אינם משתפרים לאחר 4 ימים.

## 2. לפני השימוש בתרופה

### אין להשתמש בתרופה אם:

- הנך סובל מכיב חריף בקיבה או בתריסרין במע.
- הנך סובל מאי ספיקת לב חמורה ובלתי מיוצבת.

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

#### לפני התחלת הטיפול באספירין 500, ספר לרופא אם:

- הנך סובל מאלרגיות (תגובות עוריות, גרד, סרפדת [אורטיקריה]), אסתמה, קדחת השחת, נפיחות של רירית האף (פוליפים באף) או זיהומים מחלות כרוניות בדרכי הנשימה.
- הנך סובל מליקוי בתפקוד הכליות או מזרם דם מופחת בלב ו/או כלי הדם (כגון: מחלה בכלי הדם של הכליות, אי ספיקת לב, ירידה בנפח הדם, ניתוחים גדולים, אלח-דם או אירועי דימום גדולים), חומצה אצטיל סליצילית עלולה להגביר עוד יותר את הסיכון לפגיעה בתפקוד כליות ואי ספיקת כליות חריפה.

### אזהרות נוספות

צריכה ממושכת של משככי כאב יכולה לגרום לכאבי ראש שימוש במשככי כאבים אחרים לצורך הטיפול בכאב הראש המוביל לצריכה מחודשת וכתוצאה מכך עלול לגרום לכאב ראש מתמיד מתמשך.

צריכה קבועה של משככי כאב, ובייחוד צריכה בזמנית של משככי כאב מסוגים שונים עלולה לגרום לפגיעה כליתית עם סיכון לאי ספיקת כליות עלולה לגרום נזק בלתי הפיך לכליות עם סיכון של אי ספיקת כליות (analgesic nephropathy). סיכון זה גבוה במיוחד בנטילת שילוב של כמה תרופות משככות כאב שונות.

במינונים נמוכים, חומצה אצטיל סליצילית מפחיתה הפרשת חומצת שתן. הדבר עלול לגרום להתקף שיגדון (גאוט) אצל בחולים עם נטייה מוקדמת לכך.

### פוריות, היריון והנקה

היריון

אין ליטול אספירין 500 בשליש הראשון והשני של היריון בשל סיכון מוגבר להפלה ומומים מולדים בעובר, אלא אם נטילתו נחוצה מאוד ולכן יש תמיד להתייעץ עם הרופא לפני נטילת אספירין 500.

נטילת אספירין 500 בשליש האחרון של היריון אסורה עקב סיכון מוגבר לסיבוכים לאם ולתינוק לפני ובמהלך הלידה.

לתכשיר זה קיימת תופעת לוואי אפשרית של פגיעה כליתית בעובר ומיעוט מי שפיר החל משבוע 20 להריון. מומלץ להימנע משימוש בתכשירים ממשפחת ה- NSAIDs החל משבוע 20 להריון ולהיוועץ באיש צוות רפואי במידת הצורך.

### נהיגה ושימוש במכונות:

לחומצה אצטיל סליצילית אין השפעה על יכולת הנהיגה או על השימוש במכונות.

## 3. כיצד תשתמש בתרופה?

...  
מטופלים הסובלים מליקוי בתפקוד הכבד והכליות:  
 יש לעשות שימוש זהיר בחומצה אצטיל סליצילית במטופלים הסובלים מליקוי בתפקוד הכבד והכליות (ראה לעיל בפרק 2 "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה").



#### 4. תופעות לוואי

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם הופיעו:  
תופעות אלו מופיעות לעיתים נדירות (יכול להופיע ב-10-1 משתמשים מתוך 10,000).

- תגובות רגישות יתר של דרכי הנשימה, מערכת העיכול ומערכת לב וכלי דם, במיוחד בחולי אסתמה. התסמינים הבאים עלולים להופיע: צניחה בלחץ הדם, התקפים של קשיי נשימה, דלקת של רירית האף, גודש באף, שוק אלרגי, התנפחות הפנים, הלשון והלוע (אנגיואדמה).

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה  
- כאשר קיים נזק מקדים ברירית המעיים, עלולים להיווצר קרומים במעי מה שעלול לגרום לחסימה בהמשך (בייחוד בשימוש ארוך טווח).

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:  
<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug>  
ניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת באייר ישראל, רח' החרש 36 הוד השרון, טלפון: 09-7626700.

בברכה,

באייר ישראל